

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 2/2016

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

Заслуженный деятель науки РФ, профессор

Ответственный секретарь редакции **Костюкова Е.Г.**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

EDITORIAL BOARD

Аведисова А.С. (Москва)	Avedisova A.S. (Moscow)
Александровский Ю.А. (Москва)	Alexandrovsky Y.A. (Moscow)
Барденштейн Л.М. (Москва)	Bardenstein L.M. (Moscow)
Горобец Л.Н. (Москва)	Gorobets L.N. (Moscow)
Гофман А.Г. (Москва)	Gofman A.G. (Moscow)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)	Zvartau E.E. (St. Petersburg)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)	Ivanov M.V. (St. Petersburg)
Казаковцев Б.А. (Москва)	Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Карпов А.С. (Москва)	Karpov A.S. (Moscow)
Кибитов А.О. (Москва)	Kibitov A.O. (Moscow)
Краснов В.Н. (Москва)	Krasnov V.N. (Moscow)
Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)	Krupitsky E.M. (St. Petersburg)
Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)	Mazo G.E. (St. Petersburg)
Малин Д.И. (Москва)	Malin D.I. (Moscow)
Недува А.А. (Израиль)	Neduva A.A. (Israel)
Незнамов Г.Г. (Москва)	Neznamov G.G. (Moscow)
Незнамов Н.Г. (Санкт-Петербург)	Neznamov N.G. (St. Petersburg)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)	Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)
Смулевич А.Б. (Москва)	Smulevich A.B. (Moscow)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)	Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Холмогорова А.Б. (Москва)	Kholmogorova A.B. (Moscow)
Цукарзи Э.Э. (Москва)	Tsukarzi E.E. (Moscow)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи
и охраны культурного наследия.

Рег. номер ПИ № ФС77-29837 от 5 октября 2007 г.

ISSN 2306-4137

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3
Московский НИИ психиатрии
проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования
(<http://www.elibrary.ru>)

и на сайте Российского общества психиатров
(<http://www.psychiatr.ru>)

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании,
допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения
авторов статей.

В разделе «Новые лекарственные средства» может печататься
информация о лекарственных средствах, предоставленная
фармацевтическими компаниями.

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 10000 экз. Заказ №

Отпечатано в ООО «МакЦентр. Издательство»
г. Москва, Холодильный переулок, дом 3, корп. 1, стр. 3.

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Злокачественный нейролептический синдром:
диагностика и терапия

Малин Д.И. 2

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Рандомизированное двухлетнее со слепой
оценкой исследование палиперидона
пальмитата в сравнении с монотерапией
выбранным исследователями пероральным
антипсихотиком у больных шизофренией
(PROSIPAL)

*Шрайнер А., Адамсу К., Альтамура А.С.,
Франко М., Горвуд П., Незнамов Н.Г., Шронен Дж.,
Юкок А., Зинк М., Шерубин П., Лахайе М.,
Харгартер Л.* 9

ПСИХОТЕРАПИЯ

Когнитивно-бихевиоральная терапия
«на гребне третьей волны»:
революционный поворот или новые акценты?

Холмогорова А.Б. 16

ПРАКТИКА

Опыт эффективного применения
бензодиазепинов при кататонии, осложненной
злокачественным нейролептическим
синдромом (клиническое наблюдение)

Дедкова А.Е. 22

Клинические рекомендации Всемирной
федерации обществ биологической психиатрии
по биологической терапии униполярных
депрессивных расстройств
Часть 3: Острое и продолженное лечение
униполярных депрессивных расстройств
по состоянию на 2013 год

*Бауэр М., Пфенниг А., Северус Э., Вайбрау П.С.,
Ангст Ж., Мюллер Х.-Ю.* 27

Злокачественный нейролептический синдром: диагностика и терапия

Д.И. Малин

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ ФМИЦПН им. В.П. Сербского Минздрава России

РЕЗЮМЕ. Настоящая публикация представляет собой рекомендации по диагностике, дифференциальной диагностике и терапии злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), развивающегося у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством. В работе даны подробные описания клинических проявлений ЗНС, представлены критерии диагностики и дифференциальной диагностики, дифференцированные подходы к терапии. В основу публикации положен анализ собственных многолетних исследований по проблеме терапии больных с urgentными состояниями в психиатрии, а также результаты отечественных и современных международных исследований по данной проблематике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественный нейролептический синдром, фебрильная кататония, экстрапирамидные симптомы, электросудорожная терапия, поддерживающая терапия, фармакологическое лечение.

КОНТАКТ: doctormalin@gmail.com

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) является редким, но крайне опасным осложнением нейролептической терапии, протекающим с развитием центральной гипертермии, мышечным гипертономусом, нарушением сознания и комплексом соматовегетативных расстройств. Течение ЗНС сопровождается изменениями основных параметров гомеостаза и функции жизненно важных органов и систем организма и может приводить к летальному исходу. Летальность при ЗНС по данным различных публикаций составляет от 5, 5 до 38 % [1– 7].

Частота развития ЗНС на основании эпидемиологического исследования, проведенного на базе Клинической психиатрической больницы № 4 им. П.Б. Ганнушкина г. Москвы, составила 0,02 % всех больных, госпитализируемых в психиатрический стационар независимо от нозологии [8]. Другие исследователи оценивают частоту развития осложнения как 0,01–3,23 % всех больных, получающих нейролептики [7, 9, 10]. Наиболее часто ЗНС развивается при проведении нейролептической терапии у больных шизофренией или шизоаффективным расстройством. В мировой литературе описаны случаи развития осложнения у больных аффективными расстройствами, деменцией и органическими психозами [5]. Развитие ЗНС может отмечаться при назначении нейролептиков различных химических групп вне зависимости от их дозировок. Наиболее часто развитие осложнения отмечено при назначении традиционного антипсихотика – галоперидола [1, 5, 7, 8, 11]. Имеются отдельные описания развития ЗНС и при применении атипичных антипсихотиков – рисперидона, оланзапина и кветиапина [5, 7, 12]. В более чем одной трети случаев возникновение ЗНС можно связать с быстрым наращиванием доз препаратов или добавлением новых с более мощным антипсихотическим действием. ЗНС может развиваться после резкого прекращения нейролептической терапии на фоне «синдрома отмены» [1].

Этиология и патогенез ЗНС в настоящее время остаются до конца не изученными. Большинство исследователей объясняют развитие ЗНС блокадой дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях и гипоталамусе, а не прямым токсическим действием нейролептиков [3, 4]. Это подтверждается тем, что блокатор D₂-рецепторов метоклопрамид может при-

водить к развитию симптомов ЗНС. Исследование содержания катехоламинов и серотонина в тромбоцитах плазмы крови больных ЗНС показало подавление дофаминергической и повышение адренергической и серотонинергической активности [13]. Ряд исследователей рассматривает ЗНС как проявление острой нейролептической энцефалопатии [14]. При этом на ЭЭГ выявляются признаки метаболической энцефалопатии с генерализованным торможением электрической активности головного мозга [7, 9]. По результатам проведенных клинико-патогенетических исследований было установлено, что в патогенезе ЗНС и фебрильной шизофрении важную роль играют иммунологические нарушения и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера с нейросенсибилизацией организма и последующим аутоиммунным поражением ЦНС, преимущественно гипоталамуса и висцеральных органов [2, 15]. Доказательством этого является высокая гуморальная сенсibilизация к различным аутоантигенам головного мозга с выявлением антител к лобной доле, зрительному бугру и максимальным количеством (до 66 %) к гипоталамусу [2]. Причиной летального исхода служат нарастающие нарушения гомеостаза, в первую очередь водно-электролитного баланса и гемодинамики, явления отека мозга.

Фактором риска развития ЗНС является наличие у больных резидуальной церебральной органической недостаточности (перенесенные антенатальные и перинатальные вредности, черепно-мозговые травмы, инфекции и интоксикации и др.) [1, 2]. Предполагается, что физическое истощение и дегидратация, возникающие на фоне психомоторного возбуждения, могут приводить к повышению чувствительности к нейролептикам и способствовать развитию ЗНС [7, 11].

Диагностика ЗНС основывается на выявлении основных симптомов осложнения: центральной гипертермии, кататонической симптоматики с развитием ступора и мышечной ригидности, нарушения сознания, а также характерных изменений лабораторных показателей (умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига, лейкопения и ускорение СОЭ, повышение активности КФК в плазме крови). Наиболее **ранним признаком развития ЗНС**, важным для диагностики осложнения у больных шизофренией

и шизоаффективным психозом, служит появление экстрапирамидной симптоматики с одновременным обострением психоза и развитием кататонических расстройств в виде ступора с явлениями негативизма и каталепсии. В связи с этим некоторые исследователи рассматривают ЗНС как вариант тяжелых нейролептических осложнений, протекающих с обострением психопатологической симптоматики, свойственной шизофрении и шизоаффективному расстройству [16]. В зависимости от выраженности психических и соматических нарушений выделяют легкий, средней тяжести и тяжелый (злокачественный) варианты течения ЗНС.

DSM-V дает следующие критерии диагностики ЗНС.

А. Развитие выраженной мышечной ригидности с одновременным повышением температуры тела на фоне нейролептической терапии.

В. Наличие двух или более сопутствующих симптомов: потливость, нарушение глотания, тремор, нарушение мочеиспускания, изменение сознания от бредового до коматозного, мутизм, тахикардия, повышение или нестабильность артериального давления, лейкоцитоз, повышение активности креатинфосфокиназы в плазме крови.

С. Симптомы групп А и В не должны быть обусловлены развитием какого-либо неврологического заболевания (вирусного энцефалита, сосудистого или объемного поражения ЦНС), а также приемом других препаратов, которые могут давать сходную с ЗНС симптоматику (фенциклидин, амфетамины, ингибиторы моноаминоксидазы, другие блокаторы дофаминергических структур).

Д. Симптомы групп А и В не должны быть следствием психопатологических состояний, протекающих с кататонической симптоматикой (кататоническая форма шизофрении, аффективные расстройства с кататонической симптоматикой).

Для исключения инфекционных заболеваний – пневмонии, бронхита, цистита, аденовирусной инфекции и других заболеваний, протекающих с повышением температуры, все больные должны подвергаться тщательному динамическому соматическому, неврологическому, лабораторному и инструментальному обследованию. Для объективизации диагностики помимо общего и биохимического анализов крови, анализа мочи необходимо проводить рентгенографию грудной клетки, исследование спинномозговой жидкости, осуществлять посев крови на стерильность. На инфекционно-воспалительный характер гипертермии могут указывать специфические изменения формулы крови (лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом), изменения на рентгенограмме грудной клетки, положительный тест при посеве крови на стерильность, быстрая нормализация состояния при проведении антибактериальной терапии. Течение инфекционных заболеваний не сопровождается развитием мышечной ригидности и кататонической симптоматики. Для исключения объемного поражения ЦНС требуется проведение эхо-энцефалографии, магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга. При объемных поражениях мозга, энцефалите и менингите имеет место выраженная очаговая неврологи-

ческая симптоматика, а также преобладание общемозговых симптомов (сомнолентности, оглушения, делирия, сопора или комы), а не онейроида и кататонических расстройств. Кроме того, при ЗНС не обнаруживаются изменения в спинномозговой жидкости (за исключением незначительного повышения концентрации белка) и отсутствуют специфические изменения на эхо-энцефалограмме, магнитно-резонансной и компьютерной томограммах головного мозга. Необходимо проводить дифференциальную диагностику ЗНС с другими тяжелыми осложнениями психофармакотерапии: серотониновым синдромом и психофармакологическим делирием [17, 18]. Наиболее сложной является дифференциальная диагностика ЗНС и фебрильной (гипертоксической) шизофрении (ФШ) [19, 20], известной в мировой литературе как «летальная кататония» [21]. Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют четкие критерии, позволяющие провести дифференциальную диагностику ЗНС и ФШ [1, 22, 23]. При разграничении этих состояний прежде всего следует обращать внимание на связь развития гипертермии и ухудшения психического состояния больных с назначением нейролептиков и появлением экстрапирамидной симптоматики. Течение приступа шизофрении до развития ЗНС в целом не отличается от течения неосложненных форм шизоаффективного психоза и приступообразной шизофрении, в то время как при ФШ с первых дней манифестации приступа характерна крайне выраженная острота психопатологических нарушений с появлением онейроидного помрачения сознания и кататонических расстройств (ступора или кататонического возбуждения) [1, 2].

Дифференциальная диагностика ЗНС и тяжелых осложнений психофармакотерапии представлена в табл. 1. Выделяют легкий, средней тяжести и тяжелый (злокачественный) варианты течения ЗНС.

Для легкого варианта течения ЗНС характерны следующие признаки: подъем температуры до субфебрильных значений, умеренные соматовегетативные нарушения (тахикардия до 100 уд./мин, колебания артериального давления в пределах 150/90–110/70 мм рт. ст.), и сдвиги лабораторных показателей (повышение СОЭ до 18–30 мм/ч, нормальное или несколько пониженное количество лимфоцитов – от 15 до 19 %). Отсутствуют нарушения гомеостаза и гемодинамические сдвиги. Психопатологическая картина определяется аффективно-бредовым или онейроидно-кататоническими расстройствами.

Для течения ЗНС средней тяжести характерно повышение температуры тела до фебрильных значений (38–39 °С), выраженные соматовегетативные нарушения (одышка с тахикардией до 120 уд./мин), существенные сдвиги лабораторных показателей (повышение СОЭ до 35–50 мм/ч, лейкоцитоз до 10×10^9 /л, снижение количества лимфоцитов до 10–15 %). Отмечаются умеренно выраженные гиповолемия и гипокалиемия, повышение уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы в плазме крови. Психопатологическая картина определяется расстройствами сознания онейроидного и аментивноподобного уровня. Кататоническая симптоматика представлена ступором с негативизмом или оцепенением, появле-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика тяжелых осложнений психофармакотерапии

Симптомы	ЗНС	Серотониновый синдром	Фебрильная шизофрения	Психофармакологический делирий
Гипертермия	Колебания от 37,5 до 42,5 °С	Колебания от 37,5 до 42,5 °С	Колебания от 37,5 до 42,5 °С	±
Миоклонус	–	+	–	–
Мышечная ригидность	+	±	±	–
Гипергидроз	+	+	+	–
Делириозная симптоматика	–	±	–	+
Гипомания	–	+	–	–
Кататонический ступор	+	–	±	–
Мутизм	+	–	±	–
Иллюзорно-бредовая или фантастическая дереализация и деперсонализация, онейроидное помрачение сознания	+	–	+	–
Гиперрефлексия	+	+	–	–
Расширенные зрачки	–	–	–	+
Тахикардия	+	±	+	+
Тремор	+	+	–	–
Задержка мочи	+	–	+	+
Гипертензия	Колебания АД	±	Колебания АД	±
Лабораторные данные	Повышение креатинин-фосфокиназы и трансаминаз в крови, умеренный лейкоцитоз, лимфопения, ускорение СОЭ, миоглобинурия	Отсутствие специфических нарушений	Повышение креатинин-фосфокиназы и трансаминаз, умеренный лейкоцитоз, лимфопения, ускорение СОЭ	Отсутствие специфических нарушений

нием в вечернее время эпизодов возбуждения с импульсивностью, речевыми и двигательными стереотипиями.

При тяжелом течении ЗНС на фоне гипертермии, которая может достигать степени гиперпирексии, происходит усиление соматовегетативных нарушений (тахикардия достигает 120–140 уд./мин, одышка до 30 дыханий/мин), нарастают водно-электролитные нарушения, усиливаются гемодинамические расстройства, максимальные сдвиги обнаруживаются в лабораторных показателях (повышение СОЭ до 40–70 мм/ч, лейкоцитоз до 12×10^9 /л, понижение количества лимфоцитов до 3–10 %, значительное повышение уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, креатинфосфокиназы в плазме крови). Помрачение сознания может достигать аментивного, сопорозного и коматозного уровней. Ступор с оцепенением и негативизмом сменяется нецеленаправленным, ограниченным пределами постели хаотическим возбуждением или вялым ступором с понижением мышечного тонуса, а в крайне тяжелых случаях – полной обездвиженностью с арефлексией.

Осложнения. В 40 % случаев течение ЗНС осложняется пневмонией. Для развития пневмонии при ЗНС имеется ряд предрасполагающих факторов: а) неподвижное положение больных; б) нарушение экскурсии грудной клетки; в) дисфагия; г) снижение иммунитета. В 25 % случаев течение ЗНС может осложниться инфекцией мочевыделительной систе-

мы (уретритом, циститом, пиелонефритом). Среди других осложнений наблюдаются сердечные аритмии, явления отека легких и мозга, сепсис, тромбогеморрагический синдром.

Крайне неблагоприятным является развитие генерализованной аллергической реакции с буллезным дерматитом. Она характеризуется появлением пузырей (буллов) различного размера в местах, подвергающихся давлению, – на пояснично-крестцовой области, пятках и локтях. Пузыри, наполненные серозно-геморрагическим содержимым, быстро лопаются, и на их месте образуются пролежни с участком некроза, которые быстро подвергаются нагноению и могут приводить к развитию сепсиса. Появление буллезного дерматита сопровождается резким ухудшением состояния больных с нарастанием гипертермии. Буллы могут появляться с первых дней развития ЗНС или присоединяться через несколько дней с момента начала его развития, особенно в тех случаях, когда больным продолжает проводиться нейролептическая терапия. Возможность появления такого осложнения при ЗНС составляет 10–15 %. Некоторые исследователи рассматривают генерализованную аллергическую реакцию с буллезным дерматитом в качестве самостоятельного осложнения нейролептической терапии [2].

Лечение больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, осложненными ЗНС, имеет

ряд особенностей и существенно отличается от лечения не осложненных форм течения этих психических заболеваний как по интенсивности терапевтического воздействия, так и по характеру проводимых терапевтических мероприятий. Дифференцированные подходы к лечению больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, осложненных ЗНС представлены в табл. 2. Лечение начинается с **отмены нейролептиков** и назначения инфузионной терапии, направленной на коррекцию параметров гомеостаза и в первую очередь водно-электролитного баланса. Больные с диагнозом ЗНС должны немедленно переводиться в специализированные отделения психореанимации и интенсивной терапии, организованные в рамках психиатрических стационаров. Лечение проводится по принципам интенсивной терапии с круглосуточными капельными инфузиями в центральную и периферическую вену плазмозамещающих коллоидных и кристаллоидных растворов под контролем лабораторных показателей (гематокрита, водно-электролитного, кислотно-щелочного и биохимического состава крови) центрального венозного давления и диуреза.

В качестве немедикаментозной детоксикации и иммунокоррекции эффективным является применение **плазмафереза и гемосорбции** [16, 27].

Купирование психомоторного возбуждения при ЗНС проводится без назначения нейролептических препаратов. Для борьбы с психомоторным возбуждением с целью седации и восстановления сна могут использоваться транквилизаторы – диазепам в дозе до 30 мг/сут, феназепам 3–5 мг/сут, мидазолам 10–15 мг/сут или анестетики гексобарбитал до 1 г/сут и пропופол в дозе 1, 5–2, 5 мг на 1 кг массы тела в/в.

Одним из эффективных способов лечения ЗНС является **ЭСТ**. Применение ЭСТ на начальных этапах развития ЗНС позволяет в короткие сроки добиться улучшения состояния больных с редукцией гипертермии, кататонической симптоматики и прояснением сознания. ЭСТ проводится после коррекции основных параметров гомеостаза и гемодинамики при условии, что психический статус больного определяется кататоническим ступором и онейродным расстройством сознания [1, 24, 25, 26]. Она не эф-

фективна у больных с аментивным расстройством сознания, оглушением сопором и комой [1, 24].

Данные, касающиеся эффективности ЭСТ, гемосорбции и плазмафереза, опираются на открытые нерандомизированные и неконтролируемые исследования или описания отдельных случаев (категория доказательности С) [2, 16, 24, 26, 27].

Антипаркинсонические корректоры тригексифенидил, биперидин не эффективны при ЗНС. В качестве патогенетической терапии предлагается назначение специфического агониста дофаминовых рецепторов **бромокриптина** в дозе 7,5–15 мг/сут, однако убедительных данных по его эффективности не представлено [28]. Также рекомендуется использование миорелаксанта **дантролена** в дозе 60–80 мг/сут [28, 29]. Однако по результатам мета-анализа, включавшего 271 клинический случай убедительных данных об эффективности дантролена не получено [6]. По мнению некоторых исследователей, дантролен может использоваться при выраженной мышечной ригидности с высокой гипертермией и истинном гиперметаболическом синдроме [7].

В оказании помощи больным с ЗНС наряду с основными терапевтическими мероприятиями, направленными на поддержание функции жизненно важных органов и систем, большая роль должна отводиться уходу. Полноценный уход за больными включает ряд обязательных мероприятий по уходу за больным: полноценное питание, выполнение лечебных назначений, наблюдение за больным, предупреждение возможных осложнений и в первую очередь трофических расстройств [30]. При оказании экстренной помощи больным, находящимся в возбужденном состоянии, необходима мягкая фиксация, исключающая самоповреждение и дающая возможность проведения интенсивной терапии в полном объеме. В ряде случаев для проведения длительной интенсивной терапии применяется методика катетеризации подключичной вены, требующая особого ухода. Превентивные меры по предупреждению пневмонии включают в себя назначение антибиотиков широкого спектра действия и бронхолитиков, частую смену положения тела, вибрационный и баночный массаж. Важным аспектом профилактики

Таблица 2. Дифференцированная терапия приступов шизофрении и шизоаффективного расстройства, осложненных ЗНС

	Период		
	Дофебрильный	Фебрильный	Постфебрильный
Клинические проявления	Симптоматика острого приступа аффективно-бредовой или галлюцинаторно-бредовой структуры	Кататонический ступор с негативизмом и мышечной ригидностью, кататоническое возбуждение со стернотипиями. Расстройство сознания – онейроид, сменяющийся по мере утяжеления состояния аменцией, сопором и комой на фоне расстройств гемодинамики и отека мозга. Экстрапирамидная симптоматика	Аффективно-бредовые, галлюцинаторно-бредовые, аффективные расстройства. Экстрапирамидная симптоматика
Терапия	Антипсихотики, ЭСТ	А. При онейродно-кататонической симптоматике – инфузионная терапия, транквилизаторы ЭСТ, плазмаферез или гемосорбция. Б. При аменции, сопоре и коме – интенсивная терапия на поддержание гомеостаза и функции жизненно важных органов и систем организма, предотвращение отека мозга	А. При психотических аффективно-бредовых и галлюцинаторно-бредовых состояниях – клозапин либо другие атипичные антипсихотики или ЭСТ. Б. При аффективных состояниях – антидепрессанты и нормотимики

гноино-септических и трофических осложнений является своевременная катетеризация мочевого пузыря, что снижает возможность образования трофических поражений кожи (пролежней).

Полноценное питание – важная задача в ведении больных с ЗНС. Целью **парентерального питания** является обеспечение потребностей организма в белках и углеводах, которые служат источником энергии и без которых невозможны пластические процессы. В качестве энергетически ценных углеводов используются концентрированные 10–20%-ные растворы глюкозы и 20%-ные растворы декстрозы, аминокислотные смеси и жировые эмульсии – аминосол, аминостерил, липофундин. Сохранение функциональных возможностей желудочно-кишечного тракта предопределяет проведение наряду с парентеральным более физиологичного энтерального питания высококалорийными смесями через зонд. Как показывает опыт, жизнь больных с критическими состояниями в психиатрии в значительной степени зависит от адекватности терапии и правильности ухода.

Прогноз течения ЗНС зависит от того, насколько быстро отменялась нейролептическая терапия и назначалась интенсивная инфузионная терапия, корригирующая гомеостаз. Критериями эффективности лечения являются положительная динамика лабораторных показателей с восстановлением основных параметров гомеостаза и гемодинамики, снижение гипертермии, редукция кататонической симптоматики и прояснение сознания. При своевременной отмене нейролептиков, адекватности проведения инфузи-

онной терапии, дифференцированного применения методов эфферентной терапии и ЭСТ удается в течение первых 3–7 дней добиться терапевтического эффекта у большинства больных и купировать симптомы ЗНС [1, 2].

Профилактика. После купирования ЗНС у большинства больных сохраняются продуктивные психопатологические расстройства в виде бреда, галлюцинаций и психических автоматизмов, требующих назначения антипсихотической терапии. При этом возобновление нейролептической терапии связано с высоким риском рецидива осложнения (до 30 % случаев) [9, 7, 31]. Наиболее безопасным является назначение клозапина [32]. Препарат может назначаться после полной нормализации соматического состояния больных и лабораторных показателей, и в первую очередь формулы крови с понижением СОЭ и повышением числа лимфоцитов до нормы. В качестве альтернативы можно рассмотреть вопрос о проведении ЭСТ [1]. В случае повторных обострений у больных шизофренией или шизоаффективным психозом антипсихотическая терапия должна проводиться с осторожностью с учетом возможного рецидива ЗНС. Описание клинических случаев показывает, что антипсихотики могут назначаться повторно после перенесенного ЗНС, без угрозы его рецидива [7]. Учитывая то, что ЗНС наиболее часто развивается на фоне терапии традиционными нейролептиками, в выборе терапии предпочтение следует отдавать атипичным антипсихотикам, обладающим минимально выраженным влиянием на экстрапирамидную нервную систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000. – 207 с.
2. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. – М.: Норма, 1997. – 232 с.
3. Caroff S.N. The neuroleptic malignant syndrome // J Clin Psychiat. – 1980. – Vol. 41, No 3. – P. 1–26.
4. Levenson J.L. Neuroleptic malignant syndrome // Amer J Psychiat. – 1985. – Vol. 142, No 10. – P. 1137–1145.
5. Moscovich M., Novak F., Fernandes A. et al. Neuroleptic malignant syndrome // Arq Neuropsiquiatr. – 2011. – Vol. 69 (5). – P. 751–755.
6. Reulbach U., Dutsch C., Biermann T. et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome // Critical Care. – 2007. – Vol. 11. – P. 4–10.
7. Strawn J.R., Keck P.E., Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome // Am J Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. – P. 870–876.
8. Spivak B., Malin D., Kozirev V. et al. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital in Moscow // Eur Psychiatry – 2000. – Vol. 15. – P. 330–333.
9. Caroff S.N., Mann S.C. Neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1988. – Vol. 24. – P. 25–29.
10. Keck P.E., Pope H.G., McElroy S.L. Declining Frequency of Neuroleptic Malignant Syndrome in a Hospital Population // Amer J Psychiat. – 1991. – Vol. 148, No 7. – P. 880–882.
11. Keck P.E., Pope H.G., Cohen B.M., McElroy S.L., Nierenberg A.A. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study // Arch Gen Psychiatry. – 1989. – Vol. 46. – P. 914–918.
12. Norgard N.B., Stark J.E. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome // Pharmacotherapy. – 2006. – Vol. 26. – P. 1180–1182.
13. Spivak B., Malin D., Vered Y. et al. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – Vol. 101. – P. 226–230.
14. Авруцкий Г.Я., Райский В.А., Цыганков Б.Д. Клиника и течение злокачественного нейролептического синдрома (острой фебрильной нейролептической энцефалопатии) // Журн. невропат. и психiatr. – 1987. – Вып. 9. – С. 1391–1396.
15. Чехонин В.П., Морозов Г.В., Морковкин В.М., Кекелидзе З.И. Иммунохимическое изучение проницаемости гематоэнцефалического барьера при критических состояниях, обусловленных фебрильной шизофренией и острыми алкогольными энцефалопатиями // Мат. 8 съезда невропат. и психiatr. – М., 1988. – Т. 3. – С. 132–134.
16. Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Критические состояния в психиатрии. – М.: ГИЦССП им. В.П. Сербского, 1997. – 362 с.

REFERENCES

1. Malin D.I. Pobochnoe deistvie psikhotropnykh sredstv. – M.: Vuzovskaya kniga, 2000. – 207 s.
2. Tsygankov B.D. Kliniko-patogeneticheskie zakonornosti razvitiya febril'nykh pristupov shizofrenii i sistema ikh terapii. – M.: Norma, 1997. – 232 s.
3. Caroff S.N. The neuroleptic malignant syndrome // J Clin Psychiat. – 1980. – Vol. 41, No 3. – P. 1–26.
4. Levenson J.L. Neuroleptic malignant syndrome // Amer J Psychiat. – 1985. – Vol. 142, No 10. – P. 1137–1145.
5. Moscovich M., Novak F., Fernandes A. et al. Neuroleptic malignant syndrome // Arq Neuropsiquiatr. – 2011. – Vol. 69 (5). – P. 751–755.
6. Reulbach U., Dutsch C., Biermann T. et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome // Critical Care. – 2007. – Vol. 11. – P. 4–10.
7. Strawn J.R., Keck P.E., Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome // Am J Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. – P. 870–876.
8. Spivak B., Malin D., Kozirev V. et al. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital in Moscow // Eur Psychiatry – 2000. – Vol. 15. – P. 330–333.
9. Caroff S.N., Mann S.C. Neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1988. – Vol. 24. – P. 25–29.
10. Keck P.E., Pope H.G., McElroy S.L. Declining Frequency of Neuroleptic Malignant Syndrome in a Hospital Population // Amer J Psychiat. – 1991. – Vol. 148, No 7. – P. 880–882.
11. Keck P.E., Pope H.G., Cohen B.M., McElroy S.L., Nierenberg A.A. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study // Arch Gen Psychiatry. – 1989. – Vol. 46. – P. 914–918.
12. Norgard N.B., Stark J.E. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome // Pharmacotherapy. – 2006. – Vol. 26. – P. 1180–1182.
13. Spivak B., Malin D., Vered Y. et al. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – Vol. 101. – P. 226–230.
14. Avrutskii G.Ya., Raikii V.A., Tsygankov B.D. Klinika i techenie zlokachestvennogo neurolepticheskogo sindroma (ostroi febril'noi neurolepticheskoi entsefalopatii) // Zhurn. neuropatol. i psikhiatr. – 1987. – Vyp. 9. – S. 1391–1396.
15. Chekhonin V.P., Morozov G.V., Morokovkin V.M., Kekelidze Z.I. Immunokhimicheskoe izuchenie pronitsaemosti gematoentsefalicheskogo bar'era pri kriticheskikh sostoyaniyakh, obuslovlennykh febril'noi shizofreniei i ostrymi alkohol'nymi entsefalopatiyami // Mat. 8 s'yezda neuropat. i psikhiatr. – M., 1988. – T. 3. – S. 132–134.
16. Kekelidze Z.I., Chekhonin V.P. Kriticheskie sostoyaniya v psikhiatr. – M.: GNTSSSP im. P. Serbskogo, 1997. – 362 s.

17. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Сердитов О.В. Серотониновый синдром при лечении депрессии // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 8. – С. 28–33.
18. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Сердитов О.В. Серотониновый синдром при лечении депрессии // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 317–330.
19. Ромасенко В.А. Гипертотическая шизофрения. – М.: Медицина, 1967. – 240 с.
20. Тиганов А.С. Фебрильная шизофрения: клиника, патогенез, лечение. – М.: Медицина, 1982. – 128 с.
21. Stauder K.N. Die todliche Katatonie // Arch Psychiat Nervenkr. – 1934. – Bd. 102. – S. 614–634.
22. Волков В.П. К вопросу о фебрильной кататонии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – № 2. – С. 16–20.
23. Ghaziuddin N., Alkhoury I., Champine D. et al. ECT treatment of malignant catatonia/NMS in an adolescent: a useful lesson in delayed diagnosis and treatment // J ECT. – 2002. – Vol. 18, No 2. – P. 95–98.
24. Мощевитин С.Ю., Цыганков Б.Д., Малин Д.И. Эффективность электросудорожной терапии в свете современных подходов к лечению фебрильных состояний шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. – 1990. – № 4. – С. 114–12.
25. Patel A.L., Shaikh W.A., Khobragade A.K. et al. Electroconvulsive Therapy in Drug Resistant Neuroleptic Malignant Syndrome // JAPI. – 2008. – Vol. 56. – P. 49–50.
26. Trollor J.N., Sachdev P.S. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases // Aust NZ J Psychiatry. – 1999. – Vol. 33. – P. 650–659.
27. Малин Д.И. Эффективность применения плазмафереза в лечении побочных эффектов и осложнений нейролептической терапии // Журн. социальной и клинической психиатрии. – 1993. – № 4. – С. 82–84.
28. Малин Д.И., Равилов Р.С., Козырев В.Н. Эффективность bromokriptina и dantrolena в комплексной терапии злокачественного нейролептического синдрома // Российский психиатрический журнал. – 2008. – № 5. – С. 75–81.
29. Sakkas P.L., Davis J.M., Janicak P.G., Wang Z.Y. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1991. – Vol. 27. – P. 381–384.
30. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Малин Д.И. Неотложная помощь в психиатрии // Медицина критических состояний. – 2004. – № 6. – С. 36–41.
31. Pope H.G., Aizley H.G., Keck P.E., McElroy S.L. Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow-up of 20 cases // J Clin Psychiatry. – 1991. – Vol. 52. – P. 208–212.
32. Manu P., Sarpal D., Muir O. et al. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature // Schizophr Res. – 2011. – Vol. 134. P. 180–186.
17. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Serditov O.V. Serotoninovyi sindrom pri lechenii depressii // Mezhunarodnyi zhurnal meditsinskoi praktiki. – 2000. – № 8. – S. 28–33.
18. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Serditov O.V. Serotoninovyi sindrom pri lechenii depressii // Noveye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zaboolevaniy / pod red. S.N. Mosolova. – M.: BINOM, 2002. – S. 317–330.
19. Romasenko V.A. Gipertoksicheskaya shizofreniya. – M.: Meditsina, 1967. – 240 s.
20. Tiganov A.S. Febril'naya shizofreniya: klinika, patogenez, lechenie. – M.: Meditsina, 1982. – 128 s.
21. Stauder K.N. Die todliche Katatonie // Arch Psychiat Nervenkr. – 1934. – Bd. 102. – S. 614–634.
22. Volkov V.P. K voprosu o febril'noi katatonii // Sotsial'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2012. – № 2. – S. 16–20.
23. Ghaziuddin N., Alkhoury I., Champine D. et al. ECT treatment of malignant catatonia/NMS in an adolescent: a useful lesson in delayed diagnosis and treatment // J ECT. – 2002. – Vol. 18, No 2. – P. 95–98.
24. Moshchevitsin S.Yu., Tsygankov B.D., Malin D.I. Effektivnost' elektrosudorozhnoi terapii v svete sovremennykh podkhodov k lecheniyu febril'nykh sostoyanii shizofrenii // Zhurn. nevropatol. i psixiiatr. – 1990. – № 4. – S. 114–12.
25. Patel A.L., Shaikh W.A., Khobragade A.K. et al. Electroconvulsive Therapy in Drug Resistant Neuroleptic Malignant Syndrome // JAPI. – 2008. – Vol. 56. – P. 49–50.
26. Trollor J.N., Sachdev P.S. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases // Aust NZ J Psychiatry. – 1999. – Vol. 33. – P. 650–659.
27. Malin D.I. Effektivnost' primeneniya plazmafereza v lechenii pobochnykh effektivov i oslozhnenii neirolepticheskoi terapii // Zhurn. sotsial'noi i klinicheskoi psixiatrii. – 1993. – № 4. – S. 82–84.
28. Malin D.I., Ravilov R.S., Kozyrev V.N. Effektivnost' bromokriptina i dantrolena v kompleksnoi terapii zlokachestvennogo neirolepticheskogo sindroma // Rossiiskii psixiatricheskii zhurnal. – 2008. – № 5. – S. 75–81.
29. Sakkas P.L., Davis J.M., Janicak P.G., Wang Z.Y. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1991. – Vol. 27. – P. 381–384.
30. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Malin D.I. Neotlozhnaya pomoshch' v psixiatrii // Meditsina kriticheskikh sostoyanii. – 2004. – № 6. – S. 36–41.
31. Pope H.G., Aizley H.G., Keck P.E., McElroy S.L. Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow-up of 20 cases // J Clin Psychiatry. – 1991. – Vol. 52. – P. 208–212.
32. Manu P., Sarpal D., Muir O., et al. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature // Schizophr Res. – 2011. – Vol. 134. P. 180–186.

Neuroleptic Malignant Syndrome: diagnosis and treatment

D. Malin

Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch of Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of Health Ministry of Russia

SUMMARY. This publication presents recommendations for the diagnosis, differential diagnosis and treatment of neuroleptic malignant syndrome, developing in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. The work gives detailed descriptions of clinical manifestations of NMS, presented diagnostic criteria and differential diagnosis, differentiated approaches to therapy. The publication is based on the analysis of own long-term research studies on the treatment of patients with urgent conditions in psychiatry, as well as the modern results of national and international research on this issue.

KEY WORDS: malignant neuroleptic syndrome and febrile catatonia, extrapyramidal symptoms, electroconvulsive therapy, supportive therapy, pharmacological treatment.

CONTACT: octormalin@gmail.com

Рандомизированное двухлетнее со слепой оценкой исследование палиперидона пальмитата в сравнении с монотерапией выбранным исследователями пероральным антипсихотиком у больных шизофренией (PROSIPAL)*

(расширенный реферат)

А. Шрайнер¹, К. Адамсу², А.С. Альтамура³, М. Франко⁴, П. Горвуд⁵, Н.Г. Незнанов⁶, Дж. Шронен⁷, А. Юкок⁸, М. Зинк⁹, П. Шерубин¹⁰, М. Лахайе¹¹, Л. Харгартер¹

РЕЗЮМЕ:

Актуальность: Преимущества длительно действующей антипсихотической терапии (ДДАТ) перед пероральными антипсихотиками (АП) остаются не доказанными, так как имеется недостаток исследований с прямым сравнением ДДАТ и стандартной терапии пероральными АП.

Цель: Сравнительная оценка показателей эффективности по предотвращению рецидивов у больных шизофренией длительно действующего антипсихотика (ДДАП) палиперидона пальмитата (ПП) и пероральных антипсихотиков (АП).

Материал и методы исследования: В рандомизированное активно-контролируемое открытое многоцентровое проспективное международное 24-месячное исследование было включено 715 пациентов в возрасте 18–65 лет с диагнозом шизофрения (DSM-IV), длительностью заболевания 1–5 лет, наличием в анамнезе предшествующей терапии АП, не менее двух рецидивов, требовавших госпитализации, в течение предшествующих 24 месяцев, не менее одного острого эпизода с оценкой по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) 70–120 баллов. В первой двухнедельной фазе исследования препараты предшествующей терапии заменялись пероральным палиперидоном ER (медленного высвобождения) (группа ПП) или заново выбранным пероральным АП (группа пероральных АП). При соответствии критериям ответа на терапию по окончании начальной двухнедельной фазы лечения пациенты включались в основную фазу лечения.

Основные результаты: Время до развития рецидива было значимо большим в группе ПП в сравнении с группой перорального АП ($p = 0,0191$). При завершении исследования критериям рецидива соответствовали 52 пациента (14,8 %) в группе ПП и 76 (20,9 %) – в группе перорального АП ($p = 0,0323$, точный критерий Фишера). Снижение относительного риска рецидива в группе ПП составило 29,4 % в сравнении с группой перорального АП.

Выводы: ПП достоверно удлинял время до развития рецидива по сравнению с пероральными АП. Больные шизофренией, получающие терапию ПП, имеют более благоприятный прогноз вследствие сокращения продолжительности и числа рецидивов.

Введение

В недавних мета-анализах сообщается о противоречивых результатах оценки эффективности длительно действующей антипсихотической терапии (ДДАТ) по сравнению с пероральными антипсихотиками (АП) в профилактике рецидивов при шизофрении. В частности, в некоторых мета-анализах указывается на превосходство ДДАТ над пероральными АП в отношении профилактики рецидива [1], тогда как в других выявляется аналогичный риск рецидива [2]. Имеется недостаток исследований с прямым сравнением ДДАТ и стандартной терапии пероральными АП [3].

Исследование было предпринято с целью оценить время до развития рецидива, показатели частоты рецидивов и другие клинически значимые исходы у пациентов с недавно диагностированной (1–5 лет) шизофренией, которые в течение 24 месяцев получали лечение атипичным длительно действующим антипсихотиком (ДДАП) палиперидона пальмитатом (ПП) в сравнении с выбранным исследователем одним из шести наиболее часто назначаемых пероральных АП (арипипразолом, оланзапином, кветиапином, палиперидоном замедленного высвобождения (ER), рисперидоном или галоперидолом).

* Этот стендовый доклад был представлен на Конгрессе Европейской психиатрической ассоциации (EPA) 1–4 марта 2015 г. в Мюнхене (Германия). Это исследование было поддержано компанией Janssen-Cilag International N.V.

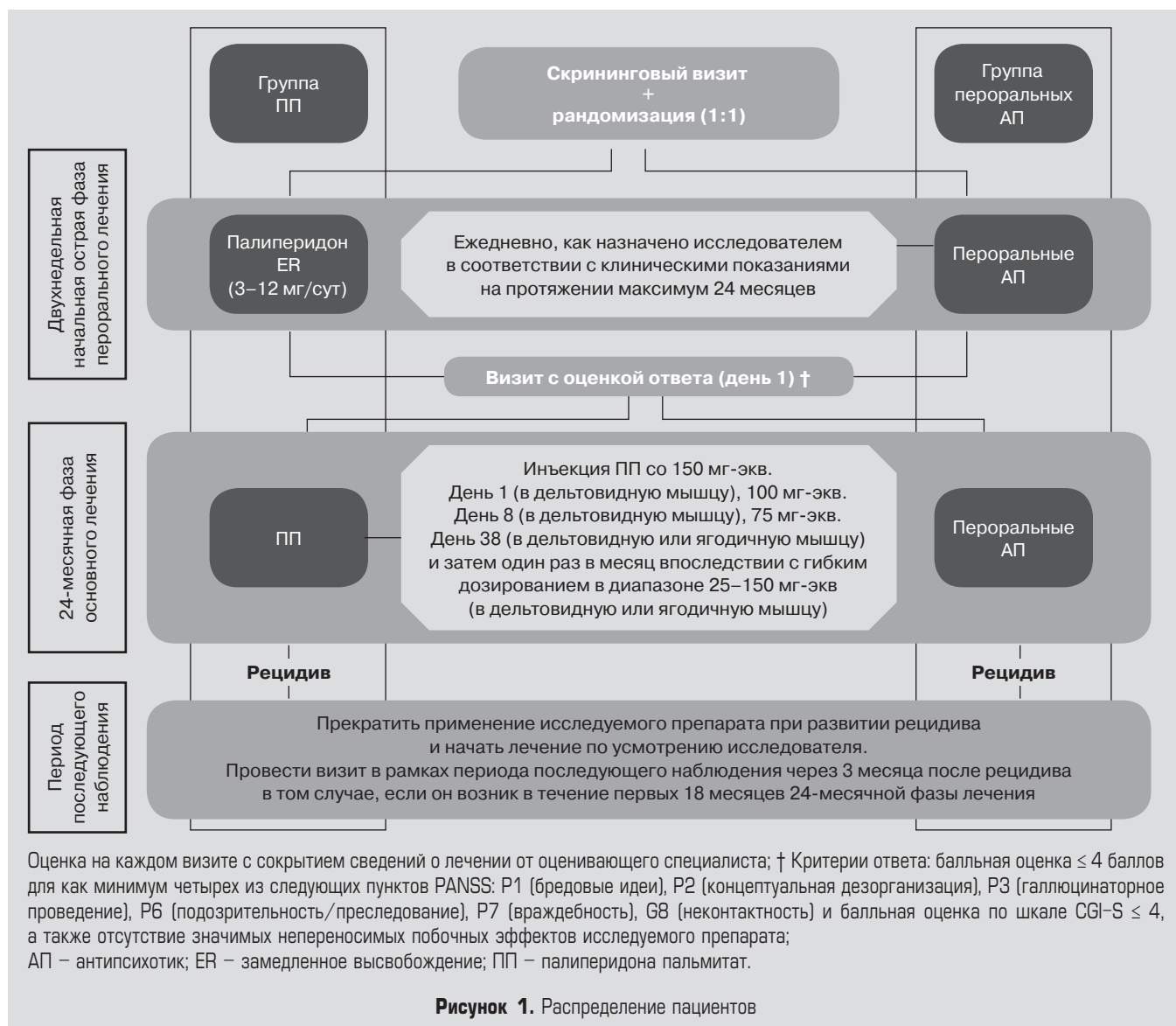
¹ Отдел по медицинским вопросам ЕМЕА, Янссен Силаг (Janssen Cilag), Нойс, Германия; ² Фонд Медицинского центра северной Эстонии, Таллинн, Эстония; ³ Отдел психиатрии, Университет Милана, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Милан, Италия; ⁴ Психиатрическое отделение, Госпиталь Самора (Zamora Hospital), Самора, Испания; ⁵ Госпиталь святой Анны, Париж, Франция; ⁶ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия; ⁷ Медицинский центр Welgemoed, Кейптаун, Южная Африка; ⁸ Стамбульский медицинский университет, Стамбул, Турция; ⁹ Центральный институт психического здоровья, отделение психиатрии и психотерапии, медицинский факультет Мангейма, Гейдельбергский университет, Мангейм, Германия; ¹⁰ Отдел по медицинским вопросам ЕМЕА, Янссен Силаг (Janssen Cilag), Issy-les-Moulineaux, Франция; ¹¹ Отдел биометрии и отчетности, Янссен Силаг Бенилюкс (Janssen Cilag Benelux), Тилбург, Нидерланды

Дизайн исследования и популяция пациентов

Это было рандомизированное активно-контролируемое открытое многоцентровое проспективное международное исследование с сокрытием сведений о лечении от оценивающего специалиста (NCT01081769), которое проводилось в 141 центре в 26 странах. Для участия в исследовании были отобраны взрослые (18–65 лет) пациенты с недавно диагностированной (1–5 лет до скрининга) шизофренией в соответствии с критериями DSM-IV. Другими критериями включения были: предшествующая терапия АП и наличие в анамнезе не менее двух рецидивов (включая текущий острый эпизод), требовавших госпитализации, в течение предшествующих 24 месяцев и наличие перенесенного острого эпизода с общей оценкой по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) 70–120 баллов включительно. Пациенты, получавшие клозапин в течение последних трех месяцев перед началом исследования или получавшие лечение ДДАП в течение трех инъекционных циклов до скрининга, не включались в исследование.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Сразу после рандомизации (1:1) для получения ПП или перорального АП в день скрининга (визит 1) пациенты вступали в двухнедельную начальную фазу перорального лечения. Прием предшествующих препаратов постепенно прекращался путем снижения дозы в течение максимум семи дней, и они были заменены пероральным палиперидоном ER (медленного высвобождения) (3–12 мг один раз в сутки) (группа ПП) или заново выбранным пероральным АП (в дозе, определенной исследователем в пределах локально одобренного диапазона дозы) (группа пероральных АП). На момент окончания начальной двухнедельной фазы лечения (визит 2) и при соответствии всем критериям ответа на терапию пациенты начинали участие в 24-месячной фазе основного лечения.

Пациентов обследовали ежемесячно (каждые 30 дней ± 2 дня) после 8-го дня на протяжении первых четырех месяцев, затем через шесть месяцев и впоследствии – ежеквартально до 728 дня. После развития рецидива лечение исследуемым препаратом прекращалось.



Критерии оценки эффективности терапии

Первичным критерием эффективности являлось время до развития рецидива; при этом рецидив констатировали в соответствии с критериями Csernansky [4]. Вторичные оценки включали:

- количество пациентов с рецидивом на момент достижения конечной точки;
- среднюю балльную оценку и ее изменение от исходной (ИС, день 1) до конечной точки переноса вперед данных последнего наблюдения (ПВДПН) (24 месяца или раннее прекращение лечения) при общей балльной оценке по шкале PANSS;
- процент пациентов, ответивших на лечение, определенный как снижение общей балльной оценки по шкале PANSS не менее чем на 30 % исходного значения до конечной точки ПВДПН;
- среднюю балльную оценку и ее изменение от исходной:
 - по шкалам глобальной тяжести заболевания (CGI-S, CGI-D);
 - общей балльной оценке по Шкале личностного и социального функционирования (PSP);
 - оценке субъективного благополучия на фоне применения нейролептиков – короткая форма (SWN-S);
 - оценке удовлетворенности пациента лечением (TSQM);
 - степени удовлетворенности препаратом лечащего врача (шкала удовлетворенности лечением со стороны врача).

Основная популяция всех включенных и рандомизированных участников (основная ИТТ-популяция) включала всех пациентов, ответивших на лечение в острой фазе, которые получили исследуемый препарат как минимум один раз и имели как минимум одну оценку эффективности или безопасности после исходной во время основной фазы лечения. Оценки переносимости и безопасности включали все нежелательные явления (НЯ) во время активной фазы лечения и изменения массы тела (среднее изменение от ИС до конечной точки ПВДПН массы тела (в килограммах) и прибавка массы тела ≥ 7 %).

Результаты

Демографические характеристики и распределение пациентов

Демографические характеристики всех включенных в исследование пациентов и их распределение по группам представлены в табл. 1 и на рис. 2.

Статистически значимых различий в демографических характеристиках между терапевтическими группами в исходной популяции больных не отмечалось (см. табл. 1). В группе ПП 322/352 (91,5 %) пациента получали ПП в соответствии с оговоренным протоколом режимом начала лечения (см. рис. 1). Средняя (СО) поддерживающая доза ПП от четвертой инъекции и далее составляла 101,7 (29,3) мг-экв. Распределение дозирования ПП для четвертой и последней доз представлено в табл. 2.

Результаты оценки эффективности

Время до развития рецидива было значимо большим в группе ПП в сравнении с группой перорального АП ($p = 0,0191$, логранговый критерий; отношение риска [95 % ДИ] 1,5 [1, 1; 2,2]) (рис. 3). 85-й перцентиль для показателя времени до развития рецидива составлял 469 дней в группе ПП в сравнении с 249 днями в группе перорального АП. На момент завершения 24-месячной фазы лечения 52 пациента (14,8 %) соответствовали критериям рецидива в группе ПП в сравнении с 76 пациентами (20,9 %) в группе перорального АП ($p = 0,0323$, точный критерий Фишера), отражая снижение относительного риска на 29,4 % в группе ПП в сравнении с группой перорального АП. Статистически значимое улучшение оценки по шкале PANSS от исходного состояния к каждому последующему визиту наблюдалось в обеих группах лечения ($p < 0,0001$, критерий Уилкоксона). Отмечалось статистически значимое улучшение по шкале PANSS на 8-й день в пользу ПП (среднее изменение $-4,8$ [ПП] в сравнении с $-3,7$ [пероральные АП]; $p = 0,0213$) и тенденция в пользу ПП на момент конечной точки ПВДПН (среднее изменение $-16,6$ [ПП] в сравнении с $-14,1$, [пероральные АП], $p = 0,0745$).

После начального режима дозирования у 73,9 % пациентов доза ПП была изменена: у 66,5 % в сторону повышения дозы и у 7,4 % в сторону ее снижения. Средняя модальная доза индивидуальных пероральных АП, включая последнюю дозу на момент конечной точки ПВДПН, приведена в табл. 3.

На момент достижения конечной точки ПВДПН у 75,6 % пациентов в группе ПП отмечалось улучшение общей оценки по шкале PANSS не менее, чем на 30 % в сравнении с 69,4 % пациентов в группе перорального АП ($p = 0,0786$, точный критерий Фишера). Статистически значимое ослабление тяжести заболевания от исходного состояния к каждому последующему визиту наблюдалось для обеих групп на основании оценки по шкале CGI-S. На момент достижения конечной точки ПВДПН 65,4 % пациентов в группе ПП и 65 % пациентов в группе перорального АП были оценены как имеющие «легкое течение заболевания» или меньшую степень тяжести заболевания в сравнении с 14 и 16,1 % соответственно исходно. По шкале CGI-D 57,7 % пациентов в группе ПП и 50,0 % пациентов в группе перорального АП были оценены как имеющие «выраженное или очень выраженное улучшение».

Вторичные исходы

Показатели оценки по шкале PSP статистически значимо улучшались от исходного состояния к каждому последующему визиту в обеих группах ($p < 0,0001$, критерий Уилкоксона); среднее изменение (СО) к конечной точке ПВДПН составляло 9,8 (15,4) в группе ПП и 8,7 (14,9) в группе перорального АП. На момент достижения конечной точки ПВДПН средняя (СО) балльная оценка по шкале PSP составляла 65,0 (15,0) в группе ПП и 64,0 (14,7) в группе перорального АП. Не наблюдалось значимых различий между группами лечения в любой момент времени.

Таблица 1. Распределение пациентов по терапевтическим группам и исходные демографические характеристики (основная ИТТ-популяция [n = 715])

Клинико-демографические характеристики	ПП (n = 352)	Пероральные АП (n = 363)
Средний возраст, лет (СО)	32,6 (10,)	32,6 (10,1)
Мужчины, n, %	213 (60,5)	201 (55,4)
Средняя масса тела, кг (СО)	74,8 (15,4)	75,7 (14,8)
Диагноз параноидной шизофрении, n, %	308 (87,5)	308 (84,8)
Годы с момента установления диагноза шизофрении, среднее значение (СО)*	3,0 (1,7)	2,9 (1,5)
Общая балльная оценка по шкале PANSS	82,5 (12,0)	81,5 (11,7)
CGI-S, среднее значение (СО)	3,9 (0,4)	3,8 (0,4)
Общая балльная оценка по шкале PSP, среднее значение (СО)	55,3 (11,3)	55,3 (11,1)
Пациенты с наличием не менее одного сопутствующего заболевания, n, %	168 (47,7)	173 (47,7)
Лица, завершившие исследование, n, %	272 (77,3)	266 (73,3)
Причины прекращения лечения, n, %		
Отзыв согласия	52 (14,8)	60 (16,5)
НЯ	14 (4,0)	11 (3,0)
Другое	6 (1,7)	9 (2,5)
Потерян контакт для последующего наблюдения	4 (1,1)	5 (1,4)
Отсутствие эффективности	2 (0,6)	6 (1,7)
Смерть	1 (0,3)	1 (0,3)
Беременность	1 (0,3)	0 (0,0)
Отсутствие приверженности лечению исследуемым препаратом	0 (0,0)	5 (1,4)

*До момента начала лечения.

НЯ – нежелательное явление; АП – антипсихотик; CGI-S – Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания; ИТТ – всех включенных и рандомизированных участников; ПП – палиперидона пальмитат; PSP – личностное и социальное функционирование; PANSS – Шкала оценки позитивных и негативных симптомов; СО – стандартное отклонение.



АП – антипсихотик; ИТТ – популяция всех включенных и рандомизированных участников; ПП – палиперидона пальмитат

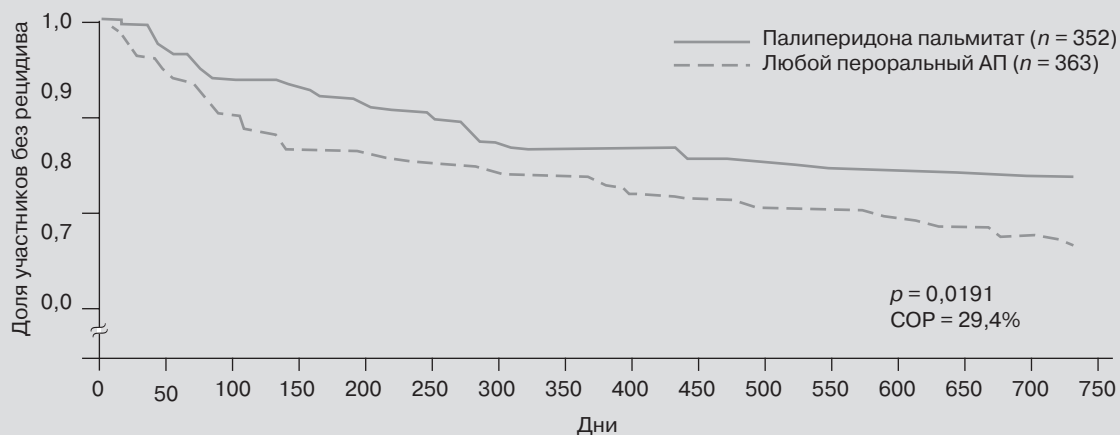
Рисунок 2. Распределение пациентов

Таблица 2. Информация о дозировании ПП (основная ИТТ-популяция [$n = 715$])

Доза, мг-экв.	Четвертая доза n , % ($n = 315$)	Последняя доза n , % ($n = 315$)
25	0 (0,0)	7 (2,2)
50	12 (3,8)	11 (3,5)
75	152 (48,3)	89 (28,3)
100	151 (47,9)	115 (36,5)
150	0 (0,0)	93 (29,5)

Таблица 3. Информация о дозировании перорального АП (основная ИТТ-популяция [$N = 715$])

Варианты дозирования препарата	Арипипразол ($n = 81$)	Галоперидол ($n = 34$)	Оланзапин ($n = 49$)	Палиперидон ER ($n = 77$)	Кветиапин ($n = 65$)	Рisperидон ($n = 57$)
Средняя первая доза, мг (СО; диапазон)	14,4 (5,8; 5, 30)	7,1 (5,2; 1, 20)	9,5 (4,2; 5, 20)	6,6 (2,4; 3, 12)	284,6 (174,3; 100, 800)	3,7 (1,6; 2, 8)
Средняя модальная доза, мг (СО; диапазон)	19,1 (7,7; 10, 30)	8,2 (4,6; 2, 15)	12,9 (5,2; 5, 25)	7,5 (2,7; 3, 12)	489,2 (188,0; 100, 800)	4,3 (1,6; 2, 8)
Средняя последняя доза, мг (СО; диапазон)	19,6 (7,7; 10, 30)	7,4 (4,3; 2, 15)	13,3 (5,3; 5, 25)	7,8 (3,1; 3, 15)	501,5 (204,3; 100, 900)	4,3 (1,5; 2, 8)
Пациенты с неоднократным повышением дозы после исходного, n (%)	25 (30,9)	11 (32,4)	11 (22,4)	22 (28,6)	25 (38,5)	8 (14,0)
Пациенты с неоднократным снижением дозы после исходного, n , %	13 (16,0)	10 (29,4)	4 (8,2)	14 (18,2)	8 (12,3)	12 (21,1)



Участники в фазе лечения																
ПП	352	326	306	292	278	272	260	256	252	244	237	233	230	225	221	0
Пероральный АП	363	323	297	280	265	258	246	242	230	227	216	212	207	201	198	0

АП – антипсихотик, ИС – исходно, CGI-D – Шкала общего клинического впечатления – динамика; ПП – палиперидона пальмитат; PANSS – Шкала оценки позитивных и негативных синдромов; COP – снижение относительного риска

Рисунок 3. График Каплана – Мейера, демонстрирующий время до развития рецидива согласно критериям Csernansky*

* Рецидив определялся по наличию любого из следующих критериев: госпитализация в психиатрическую клинику; повышение уровня терапевтического вмешательства (например, значимое кризисное вмешательство, необходимое для предотвращения госпитализации, клиническое значимое увеличение частоты или интенсивности контакта с пациентом, требуемое для поддержания амбулаторного статуса) и увеличение на 25 % общей оценки от исходного значения по шкале PANSS (или увеличение на 10 пунктов, если исходная оценка составляла не более 40 баллов); преднамеренное самоповреждение; мысли о самоубийстве или об убийстве, которые были клинически значимыми по мнению исследователя; агрессивное поведение, результатом которого становится нанесение клинически значимого повреждения другому лицу или повреждение собственности; существенное клиническое ухудшение, определенное как изменение оценки по шкале CGI-D, равное 6 («значительное ухудшение») или 7 («очень большое ухудшение»); необходимая доза АП превышает максимально одобренную дозу.

Таблица 4. НЯ, развивавшиеся у не менее 5 % пациентов в любой группе (основная ИТТ-популяция, [n = 715]), n [%]

Характеристика	ПП (n = 352)	Пероральные АП (n = 363)
Увеличение массы тела	56 (15,9)	63 (17,4)
Головная боль	39 (11,1)	31 (8,5)
Бессонница	34 (9,7)	29 (8,0)
Обострение шизофрении	29 (8,2)	35 (9,6)
Назофарингит	25 (7,1)	18 (5,0)
Боль в месте инъекции	24 (6,8)	0 (0,0)
Тревожность	20 (5,7)	16 (4,4)
Тремор	18 (5,1)	8 (2,2)
Суицидальные намерения	16 (4,5)	20 (5,5)

Статистически значимое улучшение общей оценки по шкале SWN-S наблюдалось на каждом визите ($p < 0,0001$, критерий Уилкоксона) в обеих группах лечения; среднее изменение (СО) от ИС к конечной точке ПВДПН составляло 9,7 (19,2) в группе ПП и 8,3 (17,6) в группе перорального АП.

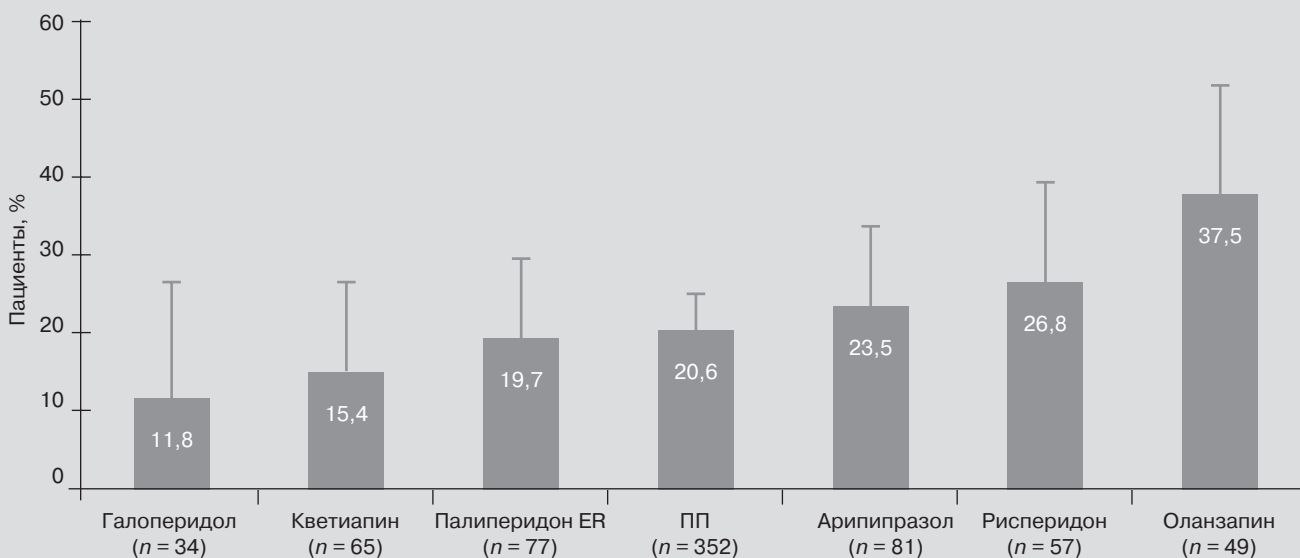
Оценка по шкале Общей удовлетворенности лечением (TSQM) статистически значимо улучшилась на момент ПВДПН в группе ПП ($p < 0,05$, критерий Уилкоксона). Статистически значимо более выраженное улучшение наблюдалось в группе ПП в сравнении с группой перорального АП по субшкале TSQM «удобство» (24-й месяц [$p < 0,05$], 12-й месяц и конечная точка ПВДПН [$p < 0,001$]) (критерий Уилкоксона). Показатели оценки, характеризующей

удовлетворенность врача, по разделам «эффективность», «безопасность», «способ применения» и «общая удовлетворенность» статистически значимо улучшились в группе ПП на момент выполнения всех оценок, включая конечную точку ПВДПН. Статистически значимо более выраженные изменения от ИС по разделам «способ применения» ($p < 0,001$) и «общая удовлетворенность» ($p < 0,05$) наблюдались в группе ПП в сравнении с группой перорального АП во всех временных точках (критерий Уилкоксона).

Переносимость и безопасность

Во время основной фазы лечения у 71,3 % пациентов в группе ПП и у 62 % пациентов в группе перорального АП отмечалось возникновение одного НЯ. В целом 33 (2,1 %) НЯ привели к ранней отмене исследуемого препарата (22 [2,5 %] в группе ПП и 11 [1,6 %] в группе перорального АП). Большинство НЯ были оценены исследователем как легкие или умеренные по своей интенсивности (96,1 % [ПП], 95,7 % [пероральные АП]); при этом 4 % были оценены как тяжелые в обеих группах. Большинство НЯ (75 % [ПП], 73 % [пероральные АП]) не привели к изменению дозы. НЯ, развивавшиеся у ≥ 5 % пациентов в любой группе, обобщены в табл. 4.

Масса тела увеличилась в обеих группах лечения на момент каждого визита в ходе исследования с 1-го месяца и далее, при этом прибавка варьировала от 0,1 до 2,8 кг в группе ПП и от 0,2 до 2,9 кг в группе перорального АП. Среднее изменение массы тела (СО) составляло 2,3 (5,9) кг в группе ПП и 1,9 (6,2) кг в группе перорального АП. Отмечались некоторые различия в клинически значимой прибавке массы тела между группой ПП и отдельными пероральными АП (рис. 4).



Планики погрешностей отражают 95 %-ные доверительные интервалы.

Проценты рассчитаны по отношению к значениям n из каждой группы лечения.

ИС – исходно; ER – замедленное высвобождение; ПВДПН – перенос вперед данных последнего наблюдения; ПП – палиперидона пальмитат

Рисунок 4. Доля пациентов с увеличением массы тела не менее чем на 7 % (от ИС до конечной точки ПВДПН) в зависимости от антипсихотического препарата

Выводы

- ПП статистически значимо удлинял время до развития рецидива по сравнению с выбранным исследователем пероральным АП у пациентов с недавно диагностированной (1–5 лет) шизофренией. У пациентов, получавших лечение ПП, рецидив отмечался статистически значимо реже во время 24-месячной фазы основного лечения по сравнению с теми, кто получал лечение пероральными АП, отражая клинически значимое снижение относительного риска (29,4 %), которое согласуется с данными других исследований и мета-анализов [1, 2, 5].
- Отмечалось статистически значимое улучшение в пользу ПП в сравнении с выбранным исследовате-

лем пероральным АП в отношении контроля симптоматики (средняя оценка по шкале PANSS) на 8-й день (и тенденция в пользу ПП на момент конечной точки ПВДПН).

- Статистически значимое улучшение нескольких аспектов удовлетворенности пациента препаратом (на основании субшкал TSQM) и удовлетворенности врача лечением наблюдалось в группе ПП по сравнению с группой перорального АП.

- Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что больные шизофренией имеют более благоприятный прогноз вследствие сокращения продолжительности и числа рецидивов [6–9], а следовательно, ПП может представлять собой ценный вариант лечения.

Список литературы

1. Leucht C et al. Oral vs de pot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 127 (1–3). – P. 83–92.
2. Kishimoto T et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies // *J Clin Psychiatry.* – 2013 Oct. – Vol. 74 (10). – P. 957–965.
3. Markowitz M. et al. Long-acting injectable paliperidone palmitate versus oral paliperidone extended release: a comparative analysis from two placebo-controlled relapse prevention studies // *Ann Gen Psychiatry.* – 2013. – P. 12–22.
4. Csermanský J.G., Mahmoud R., Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 16–22.
5. Grimaldi Bensouda L., Rouillon F., Astruc B. et al. Does long acting injectable risperidone make a difference to the real life treatment of schizophrenia? // *Schizophr Res/* – 2012. – Vol. 134. – P. 187–194.
6. Van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study // *Neuropsychopharmacology.* – 2007. – Vol. 32 (10). – P. 2057–2066.
7. Wiersma D., Nienhuis F.J., Slooff C.J. et al. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort // *Schizophr Bull.* – 1998. – Vol. 24. – P. 75–85.
8. Emsley R., Oosthuizen P.P., Koen L., Niehaus D.J., Martinez L. Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 80–83.
9. Andreasen N.C. et al. Relapse Duration, Treatment Intensity, and Brain Tissue Loss in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal MRI Study // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170. – P. 609–615.

A randomized active-controlled rater-blinded 2-year study of paliperidone palmitate versus investigators' choice of oral antipsychotic monotherapy in patients with schizophrenia (PROSIPAL)

A. Schreiner¹, K. Adamsoo², A.C. Altamura³, M. Franco⁴, P. Gorwood⁵, N.G. Neznanov⁶, J. Schronen⁷, A. Üçok⁸, M. Zink⁹, P. Cherubin¹⁰, M. Lahaye¹¹, L. Hargarter¹

¹ EMEA Medical Affairs, Janssen Cilag, Neuss, Germany; ² North Estonia Medical Centre Foundation, Tallinn, Estonia; ³ Department of Psychiatry, University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ⁴ Psychiatric Department, Zamora Hospital, Zamora, Spain; ⁵ Hôpital Sainte-Anne, Paris, France; ⁶ St Petersburg VM Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St Petersburg, Russia; ⁷ Welgemoed Medical Centre, Cape Town, South Africa; ⁸ Istanbul Medical Facility, Istanbul, Turkey; ⁹ Central Institute of Mental Health, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany; ¹⁰ EMEA Medical Affairs, Janssen Cilag, Issy-les-Moulineaux, France; ¹¹ Biometrics and Reporting, Janssen Cilag Benelux, Tilburg, The Netherlands

SUMMARY. Background: the advantages of a long-acting antipsychotic therapy (LAT) to oral antipsychotics (APs) remains unproven, as there is a lack of studies directly comparing LAT and standard therapy with oral AP. **Objective:** comparative evaluation of performance indicators for the prevention of relapse in patients with schizophrenia treated with long-acting antipsychotic (LAT) of paliperidone palmitate (PP) and oral APs. **Material and methods:** 715 patients experiencing an acute episode of schizophrenia with a PANSS total score of 70–120 at screening were enrolled in this study if aged 18–65 years, with a diagnosis of schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth edition) criteria, with 1–5 years of disease duration and a history of ≥2 relapses required hospitalization in the preceding 24 months; with at least one acute episode (PANSS 70–120). In the first two-week phase of the study drugs prior therapy were replaced by oral paliperidone ER (extended release) (PP group), or re-select oral AP (group oral AP). When eligibility response to therapy at the end of the initial two-week treatment phase, patients were included in the main phase of treatment. **Results:** Time to relapse was significantly greater in the group of PP in comparison with oral AP group ($p = 0.0191$). Upon completion of the study 52 patients matched relapse criteria (14.8 %) in the PP and 76 (20.9 %) – AP in the oral group ($p = 0.0323$, Fisher's exact test). The relative risk reduction of recurrence in the PP group was 29.4 % compared with the oral group AP. **Conclusions:** PP significantly increased time to relapse compared with oral AP. Patients with schizophrenia receiving PP, have more favorable prognosis due to the reduction of the duration and the number of relapses.

Когнитивно-бихевиоральная терапия «на гребне третьей волны»: революционный поворот или новые акценты?

А.Б. Холмогорова

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ ФМИЦПН им. В.П. Сербского Минздрава России

РЕЗЮМЕ. В статье рассмотрены подходы современной когнитивно-бихевиоральной терапии, которые относятся к поколению «третьей волны». Указано, что все эти направления психотерапии сближает акцент на необходимости развития способности к принятию пациентами своего неприятного субъективного опыта в целях снижения уровня дистресса и овладения своими эмоциями и поведением, а также опора на специфические техники, направленные на развитие указанной способности, получившей трудно переводимое на русский язык название *mindfulness* (майндфулнесс). Рассмотрены разные типы этой способности (медитативная, социо-когнитивная и отстраненная майндфулнесс) и описаны различия между ними. Проанализированы общие черты понятий «майндфулнесс» и «ментализация» и различия между ними, а также их связь с процессами социального познания, включая эмпатию. Выделены четыре группы трансдиагностических факторов хронификации психических расстройств, ставшие предметом многочисленных исследований в последние десятилетия: 1) персистирующие негативные когнитивные процессы (руминации и беспокойство); 2) подкрепляющие их конфликтные метакогнитивные схемы; 3) нарушение процессов внимания в форме избирательной фиксации на определенном негативном внутреннем опыте; 4) глобальный стиль когнитивных процессов. Рассмотрены внутренние процессы и навыки, которые развиваются в процессе формирования способности к майндфулнесс и способствуют преодолению выделенных факторов хронификации. В заключение детально проанализированы различия между техниками первой и второй волны, сделан вывод об их направленности на развитие различных рефлексивных способностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: третья волна когнитивно-бихевиоральной терапии, майндфулнесс, трансдиагностические факторы хронификации психических расстройств, рефлексивные способности, рефлексивный акт.

КОНТАКТ: psylab2006@yandex.ru

В настоящее время происходит один из самых горячих споров внутри международного сообщества когнитивно-бихевиоральных терапевтов. Появление целого ряда новых направлений внутри когнитивно-бихевиоральной терапии (КБТ) и попытки осмыслить их отличия от когнитивной терапии, основанной в 1970-х годах А. Беком, привели к тому, что для обозначения совокупности этих новых подходов все чаще звучит термин «КБТ третьей волны». Этот термин в 2004 г. предложил американский психолог С. Хейсом [1], чтобы провести водораздел между тремя поколениями подходов в КБТ, начиная с бихевиоральной терапии (первая волна) с последующим революционным переходом к когнитивной парадигме (вторая волна, или уже ставшая классической КБТ А. Бека) и, наконец, изменениями двух-трех последних десятилетий, получившими название третьей волны КБТ. Метафора волны прочно вошла в употребление, хотя многие члены профессионального сообщества отрицают принципиальную новизну подходов третьей волны. Другие, напротив, объявляют происходящие изменения новой революцией. В этой статье мы попытаемся ответить на вопрос о том, насколько радикальны перемены, происходящие внутри одной из самых мощных традиций современной психотерапии.

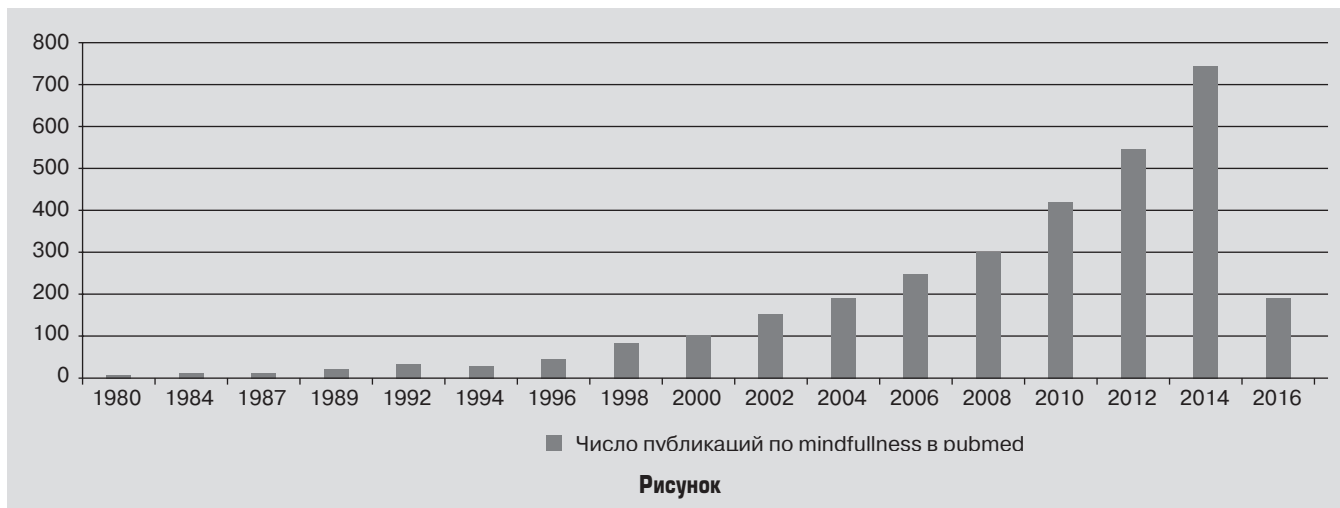
Важным общим компонентом всех подходов, относящихся к третьей волне, является опора на специфические техники в целях развития особой способности, получившей трудно переводимое на русский язык название **mindfulness** (на значении и переводе этого понятия мы остановимся ниже). К подходам, делающим ставку на развитие этой способности, чаще всего относят следующие: диалектическую бихевиоральную терапию (*dialectical behavior therapy* – DBT), разработанную М. Лайнен

[2], терапию принятием и согласием (*acceptance and commitment therapy* – АСТ), развиваемую С. Хейсом [1], когнитивную терапию, основанную на *mindfulness* (*mindfulness based cognitive therapy* – MBCT), развиваемую Дж. Тисдейл с соавторами [3] метакогнитивную терапию (*metacognitive therapy* – MCT), развиваемую Э. Велшем [4, 5]. Все эти направления психотерапии сближает акцент на необходимости развития способности к принятию пациентами своего неприятного субъективного опыта в целях снижения уровня дистресса и овладения своими эмоциями и поведением.

Что такое *mindfulness* и каковы причины повышенного внимания к этой психической способности?

Достаточно посмотреть на кривую роста публикаций, посвященных этой способности за последние три десятилетия в научных периодических изданиях, чтобы убедиться в том, что это настоящий бум, охвативший все академическое сообщество (см. рисунок).

Отечественные специалисты, осваивающие основанные на *mindfulness* подходы, сталкиваются с трудностями перевода – отсутствием какого-либо подходящего аналога для этого понятия в русском языке. Существующие краткие варианты перевода на русский неудовлетворительно передают его смысл (осознанность, внимательность, осмысленность) или же перевод оказывается достаточно точным, но слишком громоздким: **полное и безоценочное осознание непосредственного опыта**. В связи с этим, видимо, лучшим решением было бы оставить этот термин без перевода, подобно тому



как сравнительно недавно вошел в профессиональный язык российских специалистов такой термин, как прокрастинация (склонность откладывать дела на потом). В дальнейшем в статье мы будем использовать термин майндфулесс, поскольку это представляется нам наиболее адекватным решением проблемы перевода.

В западном (прежде всего американском) обществе понятие майндфулесс постепенно становится частью публичного лексикона – об этой способности в широкой прессе пишут как о тихой революции, охватившей разные круги общества. Тренировки в этой способности превратились во что-то типа психического фитнеса, подобно физическому фитнесу, ставшему столь популярным в последние десятилетия.

В психотерапии психических расстройств понятие майндфулесс одним из первых начал употреблять профессор Массачусетского университета Дж. Кабатзин [6], который привнес в работу с больными ряд принципов и упражнений из древних буддистских практик. С тех пор это понятие было не только ассимилировано в современной психологии и психотерапии, но и получило значительное развитие в трудах разных авторов. На данный момент можно выделить три направления исследований и соответствующих им практик в развитии способности к майндфулесс:

- **медитативная** майндфулесс (meditative mindfulness – MM) – осознанность, возникающая в результате безоценочной концентрации внимания на текущем моменте [6, 7];

- **социо-когнитивная** майндфулесс (socio-cognitive mindfulness – SCM) – процесс открытия (осознания) новых и новых деталей в результате концентрации внимания на текущем моменте и сензитивности к контексту [8];

- **отстраненная** майндфулесс (detached mindfulness – DM) – отстраненное осознание внутренней жизни, которое сопровождается полной остановкой переработки внутреннего опыта, предполагает остановку беспокойства, руминаций, попыток подавления мыслей, контроля, мониторинга угрозы, избегания или других попыток минимизировать угрозу, вызванную данным видом

когниций, индивид при этом осознает собственное Я только в качестве наблюдателя за мыслью или убеждением [9].

Уже из приведенных выше определений видны разные акценты в трех указанных типах майндфулесс, а значит, и в путях их выработки у пациентов. Известный американский специалист в области терапии тревожных расстройств Э. Велш указал на основные отличия развиваемого им понятия отстраненной майндфулесс (DM) от других ее видов:

- не включает медитацию;
- не требует продолжительной и упорной тренировки;
- не включает таких характеристик, как расширенное осознание настоящего момента;
- при медитации используются телесные упражнения типа фокусировки на дыхании (с целью вернуть внимание к настоящему, если оно отвлеклось на мысли), в то время как DM не требует каких-либо телесных якорей для фиксации внимания;
- DM преимущественно касается развития мета-осознания мыслей, а не расширенного осознания настоящего;
- в DM отстраненность и осознание внутренней жизни рассматриваются как отдельные навыки;
- DM предполагает определенный способ концептуальной переработки и целенаправленного копинга;
- DM подчеркивает отделение Я от других ментальных феноменов.

Лангер и Молдавеану, в свою очередь, указали на специфические черты социо-когнитивной майндфулесс, подчеркнув ее роль в развитии гибкости и креативности когнитивных процессов [8]:

- процесс открытия все новых и новых деталей и различий (способность к дифференциации или дифференцированный когнитивный стиль);
- высокий уровень бодрствования и вовлеченности в настоящее – субъективное «чувство» майндфулесс;
- связь этой способности с сензитивностью к окружению, открытостью новому опыту, созданием новых способов структурирования этого опыта, гибкостью и дивергентностью мышления при решении проблемных ситуаций.

Майндфулнесс и ментализация: встреча когнитивной и психодинамической парадигмы на поле парадигмы социального познания

В 2000-х годах происходит встреча исследований майндфулнесс с парадигмой социального познания, которая в это время приобретает все большее значение в исследованиях психической патологии. Согласно этой парадигме в основе большинства форм психической патологии лежит дефицит способности к реконструкции и пониманию как собственных психических состояний, так и состояний других людей, а также к установлению связи между этими состояниями и поведением. Появляется все больше исследований, показывающих непосредственную связь майндфулнесс со способностями, традиционно относящимися к процессам социального познания, прежде всего способностью к эмпатии и уровнем эмоционального интеллекта [10]. При этом оказалось, что социо-когнитивная майндфулнесс коррелирует как с эмоциональной, так и с когнитивной эмпатией, а также с медитативной майндфулнесс, в то время как **медитативная майндфулнесс** коррелирует только с эмоциональной эмпатией. Таким образом, в отличие от медитативной майндфулнесс, социо-когнитивная майндфулнесс включает не только эмоциональный отклик на эмоциональное состояние других людей, но и когнитивные механизмы, определяющие процессы социального познания: способность к смене позиции (perspective-taking) и гибкость (flexibility) [11].

Вместе с этими открытиями развернулись многочисленные тренинги специалистов помогающих профессий, направленные на развитие способности к майндфулнесс. Она признается основой для профилактики выгорания, а также бережного и понимающего, эмпатического отношения к пациентам и людям, нуждающимся в той или иной помощи. Вся западная медицина призывается под знамена майндфулнесс энтузиастами этого направления [12].

Между тем известные представители психодинамической традиции начинают обращаться к понятию майндфулнесс и соотносить его с понятием ментализация, которое интенсивно развивается психодинамическими терапевтами в последние десятилетия. Так, самый известный современный представитель психодинамического направления в психотерапии Отто Кернберг подчеркивает [13], что и ментализация, и майндфулнесс возможны только при зрелой структуре и интегрированности объектных репрезентаций. Быть «майндфул», указывает он, означает умение осознавать чувства и фокусироваться на них без непосредственного реагирования (acting out) в результате этих чувств. Также и ментализация – способность реконструировать и понимать свое и чужое психическое состояние – является ключевым процессом регуляции эмоций.

Существуют попытки выделить различия между ментализацией и майндфулнесс [14]. Общее в процессах mindfulness и metallization по мнению экспертов связано с обращением к внутреннему опыту, на-

блюдению за ним и его осознанием. Эти же авторы выделяют ряд различий:

- майндфулнесс адресована собственному психическому состоянию, в то время как ментализация подразумевает и способность понимать психические состояния других людей;
- майндфулнесс относится к настоящему, а ментализация может иметь отношение и к прошлому, и к будущему;
- в процессе ментализации самое главное – создание адекватных репрезентаций психического состояния, как своего, так и других людей, в то время как ядро майндфулнесс – осознание и принятие собственного психического опыта;
- процессы майндфулнесс более когнитивно ориентированы, а для ментализации важен эмоциональный аспект.

Однако в ответ на эти попытки дифференциации понятий американский исследователь Д. Сигел, опубликовавший уже не одну популярную книгу по майндфулнесс (некоторые из них уже вышли на русском языке), решает резко расширить понятие майндфулнесс и включить в него все преимущества понятия ментализация. Он вводит термин майндсайт (mindsight) для описания человеческой способности понимать собственное психическое состояние и психическое состояние других людей. Различия между понятиями становятся менее очевидными, что приводит к определенной путанице. Это видно из следующих определений. Ментализация определяется в трудах наиболее авторитетных исследователей этой способности как адекватное восприятие и отслеживание как собственного психического состояния, так и состояния другого человека [15]. Сходным образом Д. Сигел определяет майндфулнесс как способ фокусировки внимания, позволяющий интегрировать как внутренний, так и межличностный опыт на основе разных уровней саморегуляции [12].

Майндфулнесс и трансдиагностические факторы психической патологии

В 2000-х годах растет интерес к так называемым трансдиагностическим (т. е. общим, а не специфическим) факторам психических расстройств. Среди них особо важными являются факторы, ответственные за процессы хронификации расстройств, являющихся настоящим вызовом для современных специалистов в связи с ростом резистентных форм психической патологии. Важно особо отметить **четыре группы трансдиагностических факторов хронификации психических расстройств**, которые были выделены в последние два десятилетия на основе многочисленных исследований, построенных на основе требований современной науки.

1. Разные варианты персистирующего негативного мышления:

- руминирование – «персистирующие пассивные мысли о симптомах, их возможных причинах и последствиях» [16];
- беспокойство – «цепочки негативно окрашенных мыслей и образов, относительно слабо контро-

лируемые и представляющие собой попытку решить проблему, исход которой в значительной степени не определен, но с некоторой вероятностью может быть негативным» [17] (см. подробнее [18]).

2. Конфликтные метакогнитивные схемы, подкрепляющие руминирование и беспокойство в форме убеждений относительно их полезности и необходимости, с одной стороны, и опасности для здоровья – с другой.

3. Ригидность процессов внимания с фиксацией на разных видах негативного опыта:

- телесных и психологических симптомах тревоги;
- телесных и психологических симптомах депрессии;
- эгодистонных мыслях;
- травматических воспоминаниях.

4. Глобальный когнитивный стиль:

- диффузная автобиографическая память;
- обобщенная реконструкция текущих событий.

Не имея возможности подробно останавливаться на описании всех этих факторов, отошлем к статьям, посвященным описанию соответствующих исследований, число которых в последние годы растет по экспоненте [19].

Тесная связь процессов руминирования и беспокойства с нарушением социальных связей и лежащих в их основе процессов социального познания на основе анализа собственного опыта ярко описана страдающей психическим расстройством пациенткой Т. Беляевой в недавней публикации газеты «Нить Ариадны» (2016). Приведем цитату из этой публикации:

«Имея доступ к абсолютно принимающему и все прощающему доктору, можно потерять ориентиры поведения в обществе. ...Наверное, профессионалы должны быть мудрыми: уметь и сообщать пациентам неприятные вещи и учить тех, кому одиноко, более выгодным образом вести себя с людьми, завязывать отношения и развивать их...»

У меня есть подруга, с которой мы довольно регулярно гуляем в парке, такая возможность для меня очень важна. Привычки ограничивать свои высказывания у меня до последнего времени не было. **Наоборот, мне свойственно проговаривать одни и те же тревоги по несколько раз. Но не так давно отчаянная реплика, что-то вроде: «Отвлекись! Очнись!»** позволила мне понять: если я хочу продолжения прогулок с ней, навязчивое повторение мыслей придется унять. Это требует усилий, зато человек останется со мной».

Комментируя эту цитату, хочется отметить, что во время руминаций и беспокойства человек как бы выпадает из актуальной реальности – он погружен в воображаемую реальность, представляя негативные события в прошлом и их возможность в будущем. Крик подруги (Очнись!) выглядит как призыв вернуться в реальность из бесконечного прокручивания воображаемых ситуаций, почувствовать мир вокруг себя, погрузиться в ощущения от прогулки и общения с близким человеком. Именно на такое пребывание в актуальной реальности и направлены техники, развивающие майндфулнесс как особую способность к полному переживанию актуального опыта без попыток его оценивать, погружаясь в новые цепочки эмоциональных зацикливаний.

Когнитивные механизмы, лежащие в основе эффективности подходов, основанных на майндфулнесс

Важно подчеркнуть, что майндфулнесс предполагает пребывание «здесь и сейчас», безоценочное проживание и принятие любых аспектов опыта, подконтрольность внимания и когнитивную дифференциацию мыслей и реальности, что делает эту способность столь важной для преодоления руминирования и беспокойства, глобального негативного стиля мышления и ригидной фиксации внимания на негативных аспектах психического и физического состояния. Сейчас уже существует большое количество исследований, доказывающих эффективность разных видов психотерапии, основанной на майндфулнесс [20].

В процессе развития способности к майндфулнесс происходят процессы, крайне важные для психического здоровья:

- погружение в живой контакт с собственным внутренним опытом;
- преодоление когнитивного избегания;
- когнитивная дифференциация – открытие новых деталей и нюансов;
- конкретность реконструкции текущих и прошлых событий – преодоление глобального когнитивного стиля, тесно связанного с хронификацией расстройств;
- экспозиция к негативным когнитивным и аффективным процессам и постепенная трансформация убеждений об их опасности, непереносимости, неприемлемости;
- тренировка перечисленных навыков (фокусироваться на внутреннем опыте, описывать его, фиксируя внимание на конкретных деталях, выносить и принимать негативные эмоции и мысли как часть своего опыта, не реагируя на них автоматически).

Вторая и третья волна КБТ: в чем разница?

Справедливости ради надо отметить, что главная техника третьей волны была описана А. Беком в 1980-х годах наряду с другими техниками работы с тревогой. А. Бек с соавторами еще в 1985 г. в знаменитой монографии КБТ тревожных расстройств [21] использовал акроним **AWARE** для тренировки этих навыков:

- **(A)сcepting anxiety (принимай тревогу);**
- **(W)atching anxiety without judgment (наблюдай за тревогой без оценки);**
- **(A)cting with anxiety, as if one were not anxious (действуй, несмотря на тревогу, так, как будто ее нет);**
- **(R)epeating the first three steps (повторяй три первых шага);**
- **(E)xpecting the best (ожидай лучшего).**

Поэтому, обсуждая принципиальные отличия третьей волны от классической терапии А. Бека или КБТ второй волны, с нашей точки зрения, следует сказать, что речь идет скорее об акцентах, чем о принципиальных различиях. В исследованиях эффективности ле-

чения депрессивных и тревожных расстройств тоже не удается показать принципиальные преимущества терапии третьей волны. Приведем результаты одного из недавних подобных исследований, выполненных представителями лагеря третьей волны. 174 пациента университетской клиники, страдающих депрессивными и тревожными расстройствами, были обследованы с оценкой динамики и ее механизмов после каждой психотерапевтической сессии. Они были разделены на две рандомизированные выборки, одна из которых проходила лечение на основе классической когнитивной терапии (СТ), а другая – на основе терапии принятием и согласием (АСТ). Перед каждой сессией пациенты заполняли анкеты (метод самоотчета), направленные на выявление гипотетических механизмов изменений в процессе психотерапии. Исследователи сделали следующие выводы [20]:

- позитивная динамика при проведении СТ связана с освоением стратегий когнитивных и аффективных изменений;
- изменения при проведении АСТ были, напротив, опосредованы освоением стратегий принятия когнитивных и эмоциональных состояний;
- **в качестве общих механизмов эффективности обоих подходов выступают:** 1) возрастание когнитивной дифференцированности (cognitive “defusion” – способность различать мысли как психические состояния и реальность); 2) готовность вовлекаться в конструктивную поведенческую активность вопреки неприятным мыслям и эмоциям.

Заключение

В заключение приведем таблицу, в которой мы попытались показать различия в техниках, на которые делают основной акцент представители второй (вторая колонка) и третьей (третья колонка) волны когни-

тивно-бихевиоральной психотерапии. Все техники, основанные на формировании осознанных способов работы с собственными психическими процессами, можно отнести к техникам развития рефлексивных способностей, которые интенсивно изучались в российской психологии мышления. Поэтому в первой колонке мы поместили схему рефлексивного акта, разработанную на основе идей И. Фихте российским психологом и методологом Н.Г. Алексеевым и дополненную В.К. Зарецким [22, 23]. Схема включает несколько последовательных внутренних действий – остановку, фиксацию, объективацию и отчуждение актуального мыслительного содержания, что позволяет сделать его предметом направленного специального анализа с последующим расширением контекста и установления отношений с другими содержаниями, что, в свою очередь, делает возможным осознание и изменение оснований мыслительного процесса. Все эти внутренние действия и составляют рефлексивный акт, лежащий в основе саморегуляции когнитивных и эмоциональных процессов и нарушенный или несформированный у многих пациентов.

Из таблицы хорошо видно, что техники второй волны после остановки и фиксации неадаптивного мыслительного процесса направляются на его перестройку и изменение на основе классических приемов оценки мыслительных искажений и тестирования реальности. Техники же третьей волны после осознания и фиксации происходящих внутренних процессов направлены на развитие способности к их отстраненному осознанию в качестве внутреннего субъективного, не тождественного реальности опыта, но без попыток борьбы с ним и его изменения. Преимущества техник такого рода могут быть неоспоримы при стойкой привычке к руминированию и беспокойству, когда даже многократная переоценка и анализ неадаптивного содержания оказываются

Последовательность формирования разных рефлексивных способностей в направлениях второй и третьей волны КБТ на основе представления о рефлексивном акте, развиваемого в психологии мышления

№ п/п	Психология мышления. Представления о рефлексии: рефлексивный акт по Фихте — Алексееву — Зарецкому	КБТ (вторая волна). Внутренние действия, которые формирует когнитивный терапевт (СТ)	КБТ (третья волна). Mindfulness (RAIN). Внутренние действия, которые формирует когнитивный терапевт (АСТ, МБСТ, DBT)
1	Остановка мыслей (контрольная функция)	What was going through your mind just now? (остановка мыслительного процесса)	Recognition – осознание разнообразного опыта и сосредоточение на нем (observing)
2	Фиксация мыслей (контрольная функция рефлексии)	Формулирование автоматических мыслей (преодоление избегания)	Acceptance – принятие своего внутреннего опыта (discribing)
3	Объективация мыслей (контрольная функция рефлексии)	Оценка автоматических мыслей – работа с собственной мыслью как с объектом	Investigation – позиция феноменолога, непредвзято описывающего внутренний опыт (безоценочно – nonjudging)
4	Отчуждение мыслей (дифференцирующая функция рефлексии)	Отношение к мыслям как к гипотезам, формулировка альтернативных идей	Non identification – разведение опыта и реальности (cognitive defusion)
5	Установление отношений между разными мыслительными содержаниями (интегрирующая функция рефлексии – временной аспект)	а) соотнесение с эмоциями, другими автоматическими мыслями и выявление убеждений; б) установление отношений между убеждениями, детским опытом и актуальным жизненным контекстом	а) установление отношений между разными содержаниями внутреннего опыта «здесь и теперь»; б) тренировка навыков фокусировки и переключения внимания, расширения осознания
6	Изменение оснований мышления (конструктивная функция рефлексии)	Перестройка разных неадаптивных убеждений – изменение предметного содержания мыслей и модальности чувств, мешающих конструктивной активности и вовлечению в нее	Перестройка убеждения о необходимости изменений предметного содержания мыслей, модальности чувств и вовлечение в конструктивную активность вопреки деструктивным мыслям и чувствам (aware acting-nonreacting)

недостаточными для обрыва циклических неадаптивных совладающих процессов, каковыми являются руминирование и беспокоество.

Таким образом, пути к успеху в терапии могут быть разными, но приводить к одинаково хорошим результатам. Можно предположить, что владение широким репертуаром техник расширяет возможности

терапевта и позволяет при работе с разными пациентами выбирать для каждого случая наиболее адекватные. Техники, разработанные представителями первой, второй и третьей волны психотерапии, не стоит противопоставлять друг другу, их важно рассматривать как совместный обогащенный ресурс для всех специалистов в области когнитивно-бихевиоральной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Hayes S.C. Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave of behavioral and cognitive therapies // *Behavior Therapy*. – 2004. – Vol. 35. – P. 639–665.
- Лайнен М. Когнитивно-поведенческая терапия пограничного расстройства личности. – Москва, Санкт-Петербург, Киев, 2008. – 590 с.
- Teasdale J.D., Moore R.G., Hayhurst H., Pope M., Williams S., Segal Z.V. Metacognitive awareness and prevention of relapse in depression: empirical evidence // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2002. – Vol. 70, iss. 2. – P. 275–287.
- Wells A. Metacognitive therapy: A practical guide. – New York: Guilford Press, 2008. – 316 p.
- Wells A. Metacognitive therapy // Herbert J.D., Forman E.M. (eds.). *Acceptance and mindfulness in cognitive behavior therapy*. – Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2011. – P. 83–108.
- Kabat-Zinn J. *Wherever you go, there you are: mindfulness meditation in everyday life*. – New York, NY: Hyperion, 1994. – 304 p.
- Kabat-Zinn J. *Coming to our senses: healing ourselves and the world through mindfulness*. – New York, NY: Hyperion, 2005. – 631 p.
- Langer E., Moldoveanu M. Mindfulness Research and the Future // *Journal of Social Issues*. – 2000. – Vol. 56, No. 1. – P. 129–139.
- Wells A., Matthews G. Attention and emotion: a clinical perspective – Hove, England: Erlbaum, 1994.
- Baer R.A., Smith G., Hopkins J., Krietemeyer J., Toney L. Using selfreport assessment methods to explore facets of mindfulness // *Assessment*. 2006. – Vol. 13. – P. 27–45.
- Trent N., Park Ch., Bercovitz K., Chapman I. Trait socio-cognitive mindfulness is related to affective and cognitive empathy // *Journal of Adult Development*. – 2015.
- Сигел Д. Майндсайт. – М.: Манн, Иванов и Фербер, 2015. – 323 с.
- Kernberg O. Mentalization, mindfulness, insight, empathy, and interpretation // Kernberg O.F. (ed.) *The Inseparable Nature of Love and Aggression. Clinical and Theoretical Perspectives*. – Washington, DC; London, England: American Psychiatric Publishing, 2011. – P. 57–79.
- Choi-Kain L.W., Gunderson J.G. Mentalization: ontogeny, assessment, and application in the treatment of borderline personality disorder // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165. – P. 1127–1135.
- Fonagy P.M., Gergely G., Jurist E.L., Target M. Affect regulation, metallization, and the development of the self. – New York: Other Press, 2002. – 579 p.
- Nolen-Hoeksema S. The response styles theory / Papageorgiou C., Wells A. (eds.). *Depressive rumination: nature, theory, and treatment*. – New York: Wiley, 2004. – P. 107–124.
- Borkovec T.D. Preliminary exploration of worry: some characteristics and processes // Borkovec T.D., Robinson E., Pruzinsky, T., DePree J.A. *Behaviour Research & Therapy*. – 1983. – Vol. 21. – P. 9–16.
- Холмогорова А.Б. Когнитивно-бихевиоральные модели и методы лечения генерализованного тревожного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 19–26.
- Холмогорова А.Б., Пуговкина О.Д. Основные этапы и направления изучения когнитивных дисфункций при депрессиях // *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* – 2015. – № 6 (35). – URL: <http://mpj.ru> (дата обращения 09.06.2016).
- Forman E.M., Chapman J.E., Herbert J.D., Goetter E.M., Yuen E.K., Johnson R.H., Moitra E. Using session-by-session measurement to compare mechanisms of action for acceptance and commitment therapy and cognitive Therapy // *Behavior Therapy*. – 2012. – Vol. 43. – P. 341–354.
- Beck A.T., Emery C., Greenberg R.L. *Anxiety disorders and phobias: a cognitive perspective*. – New York: Basic Books, 1985. – 361 p.
- Алексеев Н.Г. Проектирование условий развития рефлексивного мышления: дисс. д-ра психол. наук. – М., 2002.
- Алексеев Н.Г., Зарецкий В.К. Концептуальные основания синтеза знаний и методов в эргономическом обеспечении деятельности // *Эргономика*. – 1989. – № 37. – С. 21–32.

REFERENCES

- Hayes S.C. Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave of behavioral and cognitive therapies // *Behavior Therapy*. – 2004. – Vol. 35. – P. 639–665.
- Lainen M. Kognitivno-povedencheskaya terapiya pogranichnogo rasstroistva lichnosti. – Moskva, Sankt-Peterburg, Kiev, 2008. – 590 c.
- Teasdale J.D., Moore R.G., Hayhurst H., Pope M., Williams S., Segal Z.V. Metacognitive awareness and prevention of relapse in depression: empirical evidence // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2002. – Vol. 70, iss. 2. – P. 275–287.
- Wells A. Metacognitive therapy: A practical guide. – New York: Guilford Press, 2008. – 316 p.
- Wells A. Metacognitive therapy // Herbert J.D., Forman E.M. (eds.). *Acceptance and mindfulness in cognitive behavior therapy*. – Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2011. – P. 83–108.
- Kabat-Zinn J. *Wherever you go, there you are: mindfulness meditation in everyday life*. – New York, NY: Hyperion, 1994. – 304 p.
- Kabat-Zinn J. *Coming to our senses: healing ourselves and the world through mindfulness*. – New York, NY: Hyperion, 2005. – 631 p.
- Langer E., Moldoveanu M. Mindfulness Research and the Future // *Journal of Social Issues*. – 2000. – Vol. 56, No. 1. – P. 129–139.
- Wells A., Matthews G. Attention and emotion: a clinical perspective – Hove, England: Erlbaum, 1994.
- Baer R.A., Smith G., Hopkins J., Krietemeyer J., Toney L. Using selfreport assessment methods to explore facets of mindfulness // *Assessment*. 2006. – Vol. 13. – P. 27–45.
- Trent N., Park Ch., Bercovitz K., Chapman I. Trait socio-cognitive mindfulness is related to affective and cognitive empathy // *Journal of Adult Development*. – 2015.
- Sigel D. Mainsait. – M.: Mann, Ivanov i Ferber, 2015. – 323 s.
- Kernberg O. Mentalization, mindfulness, insight, empathy, and interpretation // Kernberg O.F. (ed.) *The Inseparable Nature of Love and Aggression. Clinical and Theoretical Perspectives*. – Washington, DC; London, England: American Psychiatric Publishing, 2011. – P. 57–79.
- Choi-Kain L.W., Gunderson J.G. Mentalization: ontogeny, assessment, and application in the treatment of borderline personality disorder // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165. – P. 1127–1135.
- Fonagy P.M., Gergely G., Jurist E.L., Target M. Affect regulation, metallization, and the development of the self. – New York: Other Press, 2002. – 579 p.
- Nolen-Hoeksema S. The response styles theory / Papageorgiou C., Wells A. (eds.). *Depressive rumination: nature, theory, and treatment*. – New York: Wiley, 2004. – P. 107–124.
- Borkovec T.D. Preliminary exploration of worry: some characteristics and processes // Borkovec T.D., Robinson E., Pruzinsky, T., DePree J.A. *Behaviour Research & Therapy*. – 1983. – Vol. 21. – P. 9–16.
- Khologorova A.B. Kognitivno-bikheviornal'nye modeli i metody lecheniya generalizovannogo trevozhnogo rasstroistva // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2014. – № 1. – S. 19–26.
- Khologorova A.B., Pugovkina O.D. Osnovnye etapy i napravleniya izucheniya kognitivnykh disfunktsii pri depressiyakh // *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii: elektron. nauch. zhurn.* – 2015. – № 6 (35). – URL: <http://mpj.ru> (data obrashcheniya 09.06.2016).
- Forman E.M., Chapman J.E., Herbert J.D., Goetter E.M., Yuen E.K., Johnson R.H., Moitra E. Using session-by-session measurement to compare mechanisms of action for acceptance and commitment therapy and cognitive Therapy // *Behavior Therapy*. – 2012. – Vol. 43. – P. 341–354.
- Beck A.T., Emery C., Greenberg R.L. *Anxiety disorders and phobias: a cognitive perspective*. – New York: Basic Books, 1985. – 361 p.
- Alekseev N.G. Proektirovanie uslovij razvitiya refleksivnogo myshleniya: diss. d-ra psikhol. nauk. – M., 2002.
- Alekseev N.G., Zaretskii V.K. Kontseptual'nye osnovaniya sinteza znanii i metodov v ergonomicheskom obespechenii deyatel'nosti // *Ergonomika*. – 1989. – № 37. – S. 21–32.

Cognitive-behavioral therapy «on the crest of the third wave»: a revolutionary new turn or new accents?

Khologorova A. B.

Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch of Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of Health Ministry of Russia

SUMMARY. The article considers the approaches of contemporary cognitive-behavioral therapy, which refers to the generation of "third wave". Provided that all these areas of psychotherapy brings focus on the need to develop the ability to take patients your unpleasant subjective experience in order to reduce the level of distress and mastery of their emotions and behavior, as well as the reliance on specific techniques aimed at the development of the specified abilities, received the difficult translated into the Russian language the name of mindfulness (mindfulness). Considered different types of this ability (meditative, socio-cognitive and detached, mindfulness) and described the differences between them. Analyzed common features of the concepts "mindfulness and mentalitate" and the differences between them, and their relationship with processes of social cognition, including empathy. Four groups transdiagnostic factors for chronification of mental disorders, which became the subject of numerous studies in recent decades: 1) persistent negative cognitive processes (ruminate and worry); 2) to support their meta-cognitive conflict. 3) violation of the form of election fixing at a certain negative inner experience; 3) global style cognitive processes. Reviewed internal processes and skills that develop in the process of formation of the ability to mindfulness and contribute to the overcoming of the selected factors for chronification. In conclusion, the paper analyses in detail the differences between the techniques of the first and second waves, the conclusion is made about their focus on the development of different reflective abilities.

KEY WORDS: third wave of cognitive-behavioral therapy, mindfulness, transdiagnostic factors for chronification of mental disorders, reflexive abilities the reflexive act.

CONTACT: psyllab2006@yandex.ru

Опыт эффективного применения бензодиазепинов при кататонии, осложненной злокачественным нейролептическим синдромом (клиническое наблюдение)

А.Е. Дедкова

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ ФМИЦПН им. В.П. Сербского Минздрава России

РЕЗЮМЕ. В данной публикации рассмотрено клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность применения бензодиазепинов (парентерального введения феназепама) в случае злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) и явлений кататонии. Курация пациентов, имеющих симптоматику кататонии, является особой терапевтической проблемой в практике психиатра, поскольку для многих пациентов характерна плохая переносимость большинства антипсихотических препаратов. Подтверждена высокая эффективность лоразепама и диазепама при кататонии, однако данных о применении феназепама не обнаружено. Значительное число таких случаев в психиатрической практике требует повышенного внимания к проблеме их лечения. Таким образом, данный клинический случай представляет научный и практический интерес.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественный нейролептический синдром, фармакотерапия кататонии, бензодиазепины.

КОНТАКТ: anna.dedkova@gmail.com

Лечение кататонии повсеместно представляет особую терапевтическую проблему в практической работе психиатра. Сложности определяются распространенностью соматических и гемодинамических нарушений у данной группы пациентов и, соответственно, плохой переносимостью большинства антипсихотических препаратов. Интолерантность к антипсихотической терапии при кататонии обладает широким спектром проявлений, в том числе повышенной чувствительностью к развитию экстрапирамидной симптоматики, а также высоким риском развития злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). Данный клинический случай демонстрирует возможность эффективного применения бензодиазепинов (парентеральное введение феназепама) при ЗНС с симптомами кататонии у пациента с приступообразной формой шизофрении. Помимо этого представленный случай интересен с точки зрения дифференциальной диагностики психического заболевания пациента, поскольку больной на протяжении многих лет наблюдался врачами в связи с диагнозом криптогенной эпилепсии.

Анамнез: Пациент А. 1993 г.р. (возраст 21 год). Родился в срок от третьей беременности путем кесарева сечения, обусловленного диагнозом «крупный плод». Известно, что после родов у ребенка долгое время отмечался гипертонус мышц шеи, запрокидывал головку, по этому поводу наблюдался у неврологов. В возрасте 4 лет получил черепно-мозговую травму, когда отец пациента, случайно кинув камнем, попал ему по голове. В ходе травмы сознание не терял, отмечались тошнота, рвота, головная боль, к врачам обращаться не стали. После этого случая начал отмечать периодические головные боли, головокружения. В остальном в психофизическом развитии от сверстников не отставал. Мать характеризовала пациента как тихого, скромного, стеснительного ребенка, склонного к фантазированию. С детского возраста отмечались спонтанные повышения температуры тела до субфебрильных значений на фоне психоэмоциональных переживаний. Детский сад посещал, но адаптировался там с трудом. «Не мог ни

с кем сдружиться», так как очень остро относился к критике, на малейшие замечания со стороны воспитателей или детей реагировал плачем и замыкался в себе, отказывался от посещения детского сада. Известно, что с ранних лет предпочитал общение с девочками, игру в куклы и другие девичьи игры, мальчиков же побаивался, не мог найти с ними контакта. Со слов матери, любил переодеваться в женскую одежду, часто она заставляла сына за примеркой ее платьев и туфель, использованием косметики. Мать вспоминает что в возрасте 4 лет сын неоднократно говорил, что считает себя девочкой, а при разубеждении начинал плакать, не желая признавать обратное. В школе с 7 лет, поначалу учился хорошо, однако также не мог адаптироваться в коллективе, постоянно являлся предметом насмешек со стороны одноклассников, посылкам, по их мнению, был не таким, как все, вел себя «как девчонка». Предпочитал гуманитарные предметы (литературу, рисование, русский язык), по ним хорошо успевал, а технические науки давались ему с трудом. Несмотря на то что отмечал у себя способности к фотографированию, рисованию, музыке, творческие кружки посещал неохотно, объясняя это отсутствием взаимопонимания с преподавателями или детьми. Например, бросил музыкальную школу по классу фортепиано после однократной критики со стороны преподавателя.

В возрасте 11 лет (2007 г.) у А. впервые развился эпилептический приступ. Утром после пробуждения он внезапно вскочил с кровати, побежал, после чего отмечался тонико-клонический припадок с потерей сознания без непроизвольного мочеиспускания и прикусывания языка. Был госпитализирован в Морозовскую детскую ГКБ осенью 2007 г., где ему был поставлен предварительный диагноз «эписиндром». На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) фокус эпилептической активности находился в левой лобно-центрально-височной области. В последующем наблюдался неврологом, проводилась терапия вальпроатом натрия (600 мг/сут), который впоследствии был заменен на топирамат (200 мг/сут). Первое время (2008 г.) подобные эпилептические приступы возникали с пе-

риодичностью 1 раз в месяц, затем реже, 1 раз в 3–4 месяца. С 2009 г. установлен диагноз «криптогенная фокальная эпилепсия», продолжал лечение топираматом 150–200 мг/сут, эпилептические приступы сократились до 1 раза в год. В связи с диагнозом «эпилепсия» с 2009 г. оформлена инвалидность III группы.

После 7-го класса школы (2008 г.), со слов матери, стал хуже учиться, усваивать материал, отказывался ходить в школу без объяснения причин. Говорил матери, что не хочет там появляться, так как над ним посмеиваются одноклассники. Жаловался на плохое запоминание материала, отвлекаемость. В это же время (пациенту 13–14 лет) признался матери, что испытывает сексуальный интерес к мужскому полу, говорил, что имеет женскую душу, «сущность», понимает и принимает женскую природу лучше, чем мужскую. Делился с матерью переживаниями по этому поводу, считал себя одиноким и непонятым окружающими. Высказывал идеи о смене пола. После консультации сексолога, где пациенту было отказано в проведении операции по смене пола, стал тревожным, печальным, легко раздражался, уходил от контакта, закрывался у себя в комнате. Свободное от учебы время посвящал фотографии, фантазировал о сказочных мирах, где главными героями были феи и эльфы, представлял себя одним из подобных персонажей, преимущественно женского пола, затем описывал это в стихах и сказках собственного сочинения.

По окончании 11 классов школы (пациенту 17 лет) поступил в колледж по специальности «реклама». Поначалу с интересом посещал занятия, затем также потерял инициативу к посещению, не смог адаптироваться в коллективе сверстников, стал пропускать занятия. Дома практически ничем себя не занимал, читал фантастические книги, играл в онлайн-игры, заводил интернет-знакомства с мужчинами, создавая интернет-страницы от женского лица, переодевался в женскую одежду, наносил макияж.

Осенью 2012 г. в связи со сниженным настроением, тревогой, недостаточным ночным сном по настоянию матери проходил лечение в ПНД по месту жительства, затем в ПКБ № 15, где получал терапию миансерином, карбамазепином, миртазапином, топираматом (дозы неизвестны). При поступлении был охарактеризован следующим образом: «Ориентирован в собственной личности верно. Жалобы на чувство дискомфорта, неловкости, тревогу, беспокойство. Отмечает сниженное настроение, плохой сон, снижение памяти. Расстройств восприятия, бреда не выявлено. Критика к состоянию формальная». Выписался с диагнозом «продолжительная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации у пациента с эпилепсией».

После выписки в феврале 2012 г. продолжил обучение в колледже, однако успехов не имел, отличался слабой инициативностью, в коллективе проявлял себя застенчивым, робким, практически ни с кем не общался, вновь стал пропускать занятия, предпочитал в это время сидеть дома, посвящая время онлайн-играм в стиле фэнтези. А. нравилось быть в виртуальном мире, ссылаясь на то, что в интернет-пространстве можно быть не таким, как в жизни, воплотить фантазии, принимать различные образы.

Осенью 2013 г., после смерти бабушки, снизилось настроение, перестал посещать колледж, практически не выходил из дому. Дни проводил в Интернете, в онлайн-играх. Стал раздражительным, агрессивным в близком кругу, грубо отвечал матери, закрывался у себя в комнате, при просьбе открыть дверь никак не реагировал. Спустя месяц, в ноябре 2013 г., настроение внезапно изменилось: наоборот, стал излишне веселым, находчивым, деятельным, много успевал, снизилась потребность во сне и пище, говорил, что на душе очень хорошо, происходит что-то особенное. Через 2 недели внезапно стал заявлять семье, что «является медиумом, проводником в потусторонний мир». Упомянул, что «часто общается с умершим бабушкой, может передавать ему земные послания». Настроение в тот период было неустойчивым, сменялось как периодами страха, тревоги, плача, так и наоборот, благодушия и радости. Звонил матери и бабушке по мобильному телефону с просьбой «завесить зеркала», считая, что «сквозь них призраки возвращаются на землю». Сам же прятался в шкафы, не вылезал из них до возвращения родственников домой. Упомянул о видениях, «непонятных образах, призраках, каплях крови», а также «голосах», которые слышал как внутри головы, так и снаружи. В таком состоянии в сопровождении матери обратился в ПНД по месту жительства, однако, пока мать была в кабинете врача, сбежал, в последующем поясняя свои действия как «страх и ощущение преследования», как будто «все окружающее стало неестественным, измененным, мать казалась ведьмой, а окружающие – демонами, гоблинами». Мир представлялся «разделенным на две половины: добра и зла».

По настоянию матери был госпитализирован в ГКБ им. С.П. Боткина в декабре 2013 г. в отделение неврологии, так как состояние пациента было расценено как предвестник эпилептического приступа. В отделении вел себя странно, поначалу высказывал идеи преследования, физического ущерба, затем заявлял, что «находится где-то в раю, ищет Нирвану», делал вычурные пассы руками. Выявлялись слуховые и тактильные обманы восприятия, когда слышал «голоса», казалось, как «бабушка кусает за руку». Также со слов матери известно, что А. «застывал» в неудобных позах: например, мог долгое время лежать, подняв голову над подушкой, поднятая рука оставалась в таком положении без внешней помощи. Был проконсультирован психиатром, назначены инфузионная терапия, феназепам (2–3 мг/сут) и рисперидон (2 мг/сут). Однако на 6-й день терапии был выписан по настойчивому запросу с некоторым улучшением состояния с диагнозом «органическое поражение головного мозга сложного генеза с аффективными, когнитивными и преходящими психотическими нарушениями».

В домашних условиях, со слов матери, рекомендованную терапию не принимал, однако отмечал спонтанное улучшение в виде стабилизации фона настроения, редукции бредовых идей. При этом, со слов пациента и матери, на протяжении двух месяцев продолжал слышать «голоса», дающие советы или выражающие одобрение, которые по неизвестной причине держал от всех в тайне, психофармакотерапию не принимал, продолжал принимать топирамат 200 мг/сут, наблюдался у эпилептолога. Последний

эпилептический приступ – в апреле 2014 г. Последующие 6 месяцев время проводил преимущественно в одиночестве, дома, увлекался знакомствами по Интернету, онлайн-играми, написанием стихов, помогал матери по дому. Учебу в колледже оставил, поскольку перестал усваивать получаемую информацию, не выполнял домашних заданий.

По настоянию матери в сентябре 2014 г. с целью обследования, уточнения диагноза и коррекции схемы терапии обратился в Московский НИИ психиатрии и был госпитализирован. Статус на момент осмотра определялся личностными особенностями: «жеманством, женоподобным поведением» и умеренно выраженной тревожно-депрессивной симптоматикой. На ЭЭГ выявлена умеренная эпилептическая активность.

Во время нахождения в стационаре обращало на себя внимание своеобразное поведение пациента. Так, без стеснения рассказывал другим больным о своих переживаниях, в том числе о желании смены пола. С учетом анамнестических данных относительно перенесенного психотического состояния было принято решение о необходимости снижения дозы топирамата с включением в схему ламотриджина, однако на третий день приема последнего у пациента была отмечена аллергическая реакция в виде появления гиперемии кожных покровов лица, в связи с чем препарат был отменен. Поскольку эпилептические приступы в отделении отсутствовали, было сочтено возможным постепенное снижение дозы топирамата под активным наблюдением лечащего врача, медицинского персонала. На фоне отмены противосудорожной терапии было проведено контрольное ЭЭГ-исследование, выявившее отчетливую положительную динамику. Фон настроения постепенно имел тенденцию к выравниванию.

Однако 20 октября 2014 г. при осмотре лечащего врача обращало на себя внимание резкое изменение психического статуса больного в виде крайней настороженности, напряженности, страха. При попытке врача осмотреть пациента тот выдергивал руку, резко отодвигаясь на кровати, накрывался одеялом, при расспросе относительно причин, вызвавших подобное поведение, отвечал крайне отрывочно, говорил, что «лечащий врач внешне изменился, пытается отобрать у него энергию», в связи с чем он «обороняется от этого», выставив руки перед собой. Явно наличие «голосов» в голове не подтверждал, однако обращало на себя внимание галлюцинаторная мимика пациента, который постоянно озирался вокруг. В связи с вышеуказанным состоянием было сделано две инъекции препарата зуклопентиксол-ацетат (50 мг в/м через день).

Спустя два дня медицинский персонал обратил внимание на своеобразные «застывания» в одной позе, отказ от приема пищи. Был осмотрен дежурным врачом, во время осмотра был растерян, зачарованно переводя взгляд с одного врача на другого, держал руки в вынужденном положении, отдергивал руку, пытался снять очки с врача, сообщал, что «видит в нем беса». В соматическом статусе обращало на себя внимание гипертермия до 37,5 °С.

В связи с вышеописанным психическим статусом пациента 24 октября 2014 г. для дальнейшего лечения он был переведен в отделение интенсивной терапии.

На момент поступления имел следующие характеристики: «Пациент продуктивному контакту малодоступен, лежит в постели, укрывшись одеялом. На громкую речь практически не реагирует, преимущественно откликается на шепот. Отвечает также шепотом, еле слышно, что находится в больнице, однако причину такого местонахождения уточнить не может, затем говорит, что «в раю, ищет Нирвану». Взгляд блуждающий. Выражение лица отрешенное, смиренное, иногда сменяется блаженной улыбкой или наоборот, гримасой испуга. Что-то бормочет шепотом, связи в словах проследить не удастся, в основном слышны какие-то отрывочные фразы: «плохие», «плохая рука». Находясь в постели, принимает неудобные, вычурные позы, подолгу застывает в них, так, с приподнятой над подушкой головой мог лежать полчаса, сопротивляясь попыткам врача уложить его голову на подушку. Поднятые вверх руки оставались в таком положении, при этом пациент стереотипно повторял: «рука плохая», «рука хорошая». В соматическом статусе выявлялась гипертермия до 37,5 °С, сухость кожных покровов и слизистых. В биохимическом анализе крови выявлялось повышение уровня креатининфосфокиназы (КФК) в до 837 ед./л.

Была назначена гомеостатическая инфузионная терапия (Sol. NaCl 400,0 ml, Sol. Panangini 10,0; Sol. NaCl 400,0 ml Sol Mexidoli 4,0, Vit C 4,0 4 раза в сутки), феназепам 4 мг/сут в/м, оланзапин 5 мг/сут. После однократной капельницы пациент встал с кровати, блуждал по отделению босиком с вытянутыми вперед руками, пытался зайти в туалет, в ответ на расспросы со стороны медперсонала сообщил, что это «врата в рай, а он сам пытается спастись от НЛО». Указывая рукой в сторону палаты, испуганно шептал: «Не хочу туда, мне страшно», вырывался, пытался убежать.

Через 3 дня в состоянии пациента была отмечена положительная динамика, верно указывал свое местонахождение, дату, охотно и подробно излагал события предыдущих дней. Сообщил, что видел перед собой «слайды», «кино» представляющие собой «картинурая и ада». Окружающую обстановку видел двойственно, одновременно осознавая, что находится в больнице, при этом ему казалось, что врачи являются «стражами вратрая; вокруг находятся НЛО». Тонус мышц был повышен по пластическому типу, однако выраженность тонического напряжения существенно уменьшилась по сравнению с предыдущими днями. Температура тела снизилась до нормальных значений. На протяжении следующих трех дней характер терапии оставался без существенных изменений (феназепам 4 мг/сут в/м, инфузионная терапия с последующей отменой).

29 октября 2014 г. отмечалось улучшение состояния: в поведении был упорядочен, бредовых идей активно не высказывал, тяготился пребыванием в стационаре. Однако на следующий день внезапно стал тревожен, беспокоен, высказывал переживания по поводу самочувствия своей бабушки, говорил, что имеет в ней «внутреннюю связь», слышит ее голос. Помимо этого сообщил, что присутствуют и другие «голоса», раздающиеся как из пространства, так и внутри головы.

В течение следующих дней сохранялись «голоса», как мужские, так и женские, высказывающие одо-

брение или дающие советы. Помимо этого ощущал, что «НЛО может им управлять, забирать или дарить энергию». Казалось, что «одна его рука наделена способностями исцеления, а вторая – наоборот, может высасывать душу и забирать жизнь», отождествлял свои руки с «внутренними сущностями мужского и женского, как некое противоборство двух начал, в котором женская часть носила негативный, зловещий оттенок». Также слышал «голос этой женской части», который окликал его, отдавал приказы. Был убежден, что он может читать мысли окружающих, а его собственные мысли также всем доступны. Говорил, что «представители НЛО ставят ему условия», при которых, «осуществив пациенту операцию по смене пола, потребуют взамен на это сердце матери и жизнь бабушки». Со страхом признался врачам, что «заключил этот договор». Плакал, называл себя «чудовищем». Кататонических симптомов не выявлялось. Последующие дни существенной динамики в состоянии пациента не наблюдалось. Сохранялись идеи воздействия, «голоса», чувство «открытости мыслей», аффект тревоги и напряжения. Суточная дозировка оланзапина была постепенно повышена до 30 мг/сут в/м. Затем через 7 дней, ввиду отсутствия эффекта, в схему терапии был введен амосульприд 200 мг/сут с повышением до 400 мг/сут на четвертый день. При этом терапия оланзапином также продолжалась. На фоне данной терапии спустя 7 дней самочувствие улучшилось, бредовые идеи практически редуцировались, идей воздействия не высказывал, наличие «голосов» подтверждал, однако отметил снижение их выраженности. В поведении стал упорядочен, настроение характеризовал как близкое к ровному. В связи с положительной динамикой суточная дозировка оланзапина была снижена до 20 мг/сут перорально, остальная терапия без изменений. На протяжении последующих семи дней состояние характеризовалось положительной динамикой. Был упорядочен в поведении, настроение оставалось ровным, 5 декабря 2014 г. был выписан.

После выписки из стационара продолжал терапию оланзапином 15 мг/сут, амосульпридом 600 мг/сут, отмечал улучшение самочувствия с полной редукцией «голосов». Поведение сохранялось упорядоченным, помогал матери в ведении домашнего хозяйства, читал литературу, собирался продолжить учебу в колледже. К перенесенным психотическим переживаниям относился формально критически. Так, часть переживаний характеризовал как «галлюцинации», «болезнь», другую же часть, касающуюся НЛО, считал реальностью и продолжал в это верить.

Клинический разбор

Заболевание развилось у личности сенситивно-шизоидного круга. Пациент с детства отличался ранимостью, стеснительностью, чувствительностью, склонностью к фантазированию, при этом способность к адаптации в коллективе всегда была резко снижена. Черты транссексуальности обнаруживались еще в детском возрасте, когда пациент настаивал на том, что является девочкой, а отождествление себя с лицом мужского пола вызывало у него тяжелый дистресс. В последующем пациент высказывал

стойкие идеи о смене пола, стремился привести свое тело в соответствие с противоположным полом с помощью переодеваний и прочих атрибутов. Также с пубертатного периода у пациента отмечались субклинические периоды тревожно-депрессивной структуры с аффектом подавленности, тревоги, стремления к уединению, социальной дезадаптации и предпочтением пациентом виртуальной реальности, которые не имели очерченной структуры и клинической выраженности.

Впервые остро психическое состояние изменилось в возрасте 19 лет (ноябрь 2013 г.), когда после психотравмирующей ситуации наблюдался двухнедельный гипоманиакальный период, по мере утяжеления которого возникли психотические черты в виде аффективно-бредовой дереализации и депрессонализации, выявлялись симптомы отрицательного двойника, а также вербальный псевдо- и истинный галлюциноз (когда слышал голоса умершего дедушки, общался с ним через энергетический портал). Помимо этого отмечались и другие проявления синдрома Кандинского – Клерамбо (бред воздействия, психические автоматизмы). На высоте состояния определялись явления острого антагонистического бреда, а также явления онейроидного помрачения сознания и развитие кататонической симптоматики. Состояние на тот момент было купировано феназепамом в дозе до 3 мг/сут, рисперидоном до 3 мг/сут, гомеостатической и инфузионной терапией.

В дальнейшем, после выписки, отмечал улучшение состояния, резидуальный вербальный псевдогаллюциноз постепенно редуцировался. Повторное психотическое состояние по типу клише возникло спонтанно, во время нахождения в стационаре в октябре 2014 г. По клинической структуре оно было схоже с предыдущим онейроидно-кататоническим приступом и характеризовалось острой шизоаффективной симптоматикой, достигающей уровня острой парафрении с признаками онейроидного помрачения сознания, двойной ориентировкой и кататоническими симптомами, представленными в виде «восковой гибкости», «воздушной подушки» и явлений мутизма. Но в отличие от предыдущего эпизода наблюдалась субфебрильная температура, повышение уровня КФК до 837, что, по всей видимости, свидетельствует о начинавшемся ЗНС.

Следует отметить достаточно быструю редукцию онейроидной и кататонической симптоматики в течение двух дней в результате назначения интенсивной инфузионной терапии и парентерального введения феназепамом до 4 мг/сут в комбинации с оланзапином при персистенции галлюцинаторно-бредовой симптоматики, которая постепенно редуцировалась при усилении дофаминблокирующего влияния при назначении амосульприда. При этом кататоническая симптоматика больше не возобновлялась.

Помимо прочего необходимо обратить внимание на нарастающую социальную дезадаптацию больного, связанную с аутистическими изменениями личности и другой негативной симптоматикой, а также большой удельный вес органических изменений ЦНС и флюктуирующую эпилептогенную активность при ЭЭГ-мониторинге. При этом выставленный ранее диагноз криптогенной эпилепсии представляется

сомнительным ввиду отсутствия верифицированных генерализованных эпилептических приступов в анамнезе, а также отсутствия признаков типичной эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Все это позволяет выставить диагноз онейроидно-кататонического приступа, осложненного начинающимся ЗНС, в рамках шизофрении с эпизодическим течением (приступообразно-прогредиентной шизофрении) на фоне органической недостаточности ЦНС и судорожного синдрома.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность применения бензодиазепинов (парентерального введения феназепама) в качестве дополнительной терапии кататонической симптоматики, осложненной развивающимся ЗНС. Как известно, бензодиазепины

являются препаратами первой линии выбора при кататонии [1]. В отличие от антипсихотиков, которые могут утяжелить течение кататонии, бензодиазепины во многих случаях позволяют быстро уменьшить ее тяжесть, прежде всего благодаря миорелаксирующему эффекту. Доказательная база использования бензодиазепинов при кататонии ограничена, однако имеющиеся исследования показывают, что при применении лоразепама и диазепама эффективность купирования кататонической симптоматики достигает 70–90 % [2–4]. Данных об эффективности феназепама для купирования кататонической симптоматики в рамках ЗНС, фебрильной или онейроидной кататонии нами не обнаружено. В связи с этим данный клинический случай представляет собой как научный, так и практический интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
2. Осадший Ю.Ю., Вобленко Р.А. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств [обзор доказательных исследований] // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 1. – С. 2–10.
3. Lin C., Huang T. Lorazepam-diazepam protocol for catatonia in schizophrenia: a 21-case analysis // Comprehensive Psychiatry. – 2013. – Vol. 54 (8). – P. 1210–4.
4. Lee J., Schwartz D. Catatonia in a psychiatric intensive care facility: incidence and response to benzodiazepines // Annals Clinical Psychiatry. – 2000. – Vol. 12 (2). – P. 89–96.

REFERENCES

1. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Alfimov P.V. Algorithmy biologicheskoi terapii shizofrenii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroiv. – 2014. – № 1. – S. 27–36.
2. Osadshii Yu.Yu., Voblenko R.A. Mesto benzodiazepinov v sovremennoi terapii psikhicheskikh rasstroiv [obzor dokazatelnykh issledovaniy] // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroiv. – 2016. – № 1. – S. 2–10.
3. Lin C., Huang T. Lorazepam-diazepam protocol for catatonia in schizophrenia: a 21-case analysis // Comprehensive Psychiatry. – 2013. – Vol. 54 (8). – P. 1210–4.
4. Lee J., Schwartz D. Catatonia in a psychiatric intensive care facility: incidence and response to benzodiazepines // Annals Clinical Psychiatry. – 2000. – Vol. 12 (2). – P. 89–96.

Efficacy of benzodiazepines in catatonia complicated by neuroleptic malignant syndrome (case report)

A.E. Dedkova

Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch of Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of Health Ministry of Russia

SUMMARY. This publication presents the clinical observation, which demonstrates the efficacy of benzodiazepines (parenteral administration of phenazepam) in neuroleptic malignant syndrome (NMS) and catatonia. Curation of patients with catatonic symptoms is a special problem in a therapeutic practice of psychiatrists. Most patients are characterized by poor tolerance of the majority of antipsychotic drugs. High efficiency of lorazepam and diazepam application in case of catatonia is confirmed, but no data was found in usage of phenazepam. A significant number of such cases in psychiatric practice require more attention to this problem, thus, there is a scientific and practical interest in this clinical case.

KEY WORDS: neuroleptic malignant syndrome, pharmacotherapy of catatonia, benzodiazepines.

CONTACT: anna.dedkova@gmail.com

Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (ВФОБП) по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств *

Часть 3: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год

М. Бауэр, А. Пфенниг, Э. Северус, П.С. Вайбрау, Ж. Ангст, Х.-Ю. Мюллер

от имени и по поручению Рабочей группы по униполярным депрессивным расстройствам

2.3. Препараты растительного происхождения

Для пациентов, не желающих принимать традиционные антидепрессанты, существует альтернатива в виде растительных препаратов. Во множестве контролируемых исследований указывается на то, что экстракт растения *Hypericum perforatum* (зверобой продырявленный) эффективнее плацебо при кратковременном лечении депрессивных расстройств легкой или умеренной степени (Cochrane Review: Linde et al., 2005, update 2008, Linde et al., 2008). В сравнении с трициклическими антидепрессантами и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) достоверных различий в эффективности терапии не отмечается (Linde et al., 2005, update 2008, Linde et al., 2008). Вместе с тем в результате плацебо-контролируемого мультицентрового исследования не было обнаружено преимуществ зверобоя перед плацебо при лечении пациентов с умеренной и тяжелой депрессией (Shelton et al., 2001a). Таким образом, на основании имеющихся данных зверобой не может быть рекомендован для лечения тяжелой депрессии (Werneke et al., 2004).

Стандартная доза зверобоя – 600–900 мг/день. Нежелательные побочные эффекты отмечаются реже, чем при употреблении трициклических антидепрессантов (Kim et al., 1999). При этом пока еще очень мало информации о средне- и долгосрочной эффективности и побочных эффектах этого растительного препарата (АНСПР, 1999; Linde and Mulrow, 2001). При назначении зверобоя необходимо учитывать данные о том, что он может взаимодействовать с рядом рецептурных препаратов (например, зверобой может снижать в крови уровни ТЦА и антиретровирусных препаратов, используемых в лечении ВИЧ-

инфицированных пациентов, Izzo, 2004). Помимо этого высказывается беспокойство по поводу чистоты и неодинаковой силы воздействия растительных препаратов.

Зверобой может назначаться пациентам с легкой депрессией, отдающим предпочтение альтернативной медицине, но при условии интенсивного просвещения о потенциальных побочных эффектах и взаимодействиях с другими препаратами, и с последующим мониторингом упомянутых возможных взаимодействий.

Уровень доказательности В
Категория доказательств общей эффективности – 3

2.4. Электросудорожная терапия

Электросудорожная терапия (ЭСТ) предполагает использование электрического стимула с целью вызывания в мозге терапевтического эпилептического припадка. Эффективность ЭСТ в лечении депрессивного расстройства убедительно подтверждена (Nobler and Sackeim, 2000; Fink, 2001). Серия рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировала преимущество ЭСТ перед плацебо, симуляцией ЭСТ и фармакотерапией антидепрессантами. ЭСТ ассоциируется с показателем ремиссии 60–80 %, причем максимальный эффект обычно достигается через 2–4 недели. Доказательная база включает в себя минимум два клинических исследования, три обзора со вторичным анализом данных (UK ECT Group, 2003; Husain et al., 2004; Pagnin et al., 2004; Prudic et al., 2004; Greenhalgh et al.,

* Продолжение.

Часть 1 см. в выпуске 4 за 2015 г.

Часть 2 см. в выпуске 1 за 2016 г.

2005), одно клиническое исследование для психозов (Petrides et al., 2001), одно клиническое исследование при депрессии с чертами атипичной (Husain et al., 2008) и одно – при меланхолических депрессиях (Fink et al., 2007). ЭСТ остается наиболее эффективным методом лечения для пациентов, симптомы которых не отвечают на фармакотерапию адекватным образом (Prudic et al., 1996; Dombrowski et al., 2005; Rasmussen et al., 2007).

Рекомендация ВФОБП:

Среди показаний к применению ЭСТ в качестве терапии первого выбора выделяются следующие: тяжелая депрессия с психотическими чертами, тяжелая депрессия с психомоторной заторможенностью, «подлинная» терапевтически резистентная депрессия, отказ от приема пищи и другие особые ситуации, требующие быстрого облегчения депрессии (например, выраженная суицидальность), или когда фармакотерапия противопоказана (например, при беременности). ЭСТ как терапия первого выбора может быть также показана пациентам, которые ранее на нее хорошо отвечали, и пациентам, которые по какой-то причине предпочитают ЭСТ.

Уровень доказательности С

Категория доказательств общей эффективности – 4

С целью повышения эффективности в острой фазе расстройства ЭСТ все чаще сочетают с антидепрессантами, хотя данных в поддержку подобной практики пока очень немного (АПА, 2000). Недостаток ЭСТ заключается в том, что эффект этой терапии без последующей поддержки сохраняется всего несколько месяцев. Без продолжения лечения уровень рецидивов оценивается в диапазоне 50–95 % (Bourgon and Kellner, 2000), при этом большая часть рецидивов приходится на первые шесть месяцев после завершения терапии. В контролируемом исследовании фазы после ЭСТ с точки зрения профилактики рецидива пароксетин оказался действеннее имипрамина и плацебо (Lauritzen et al., 1996). В хорошо выполненном исследовании Sackeim et al. (2001) показано, что в профилактике раннего рецидива после успешной ЭСТ нортриптилин эффективнее плацебо, а сочетание нортриптилин + литий эффективнее монотерапии нортриптилином. Предикторами рецидива также являются резистентность к фармакотерапии и большая тяжесть депрессии до применения ЭСТ. Таким образом, препарат, неэффективный до ЭСТ, не может быть рекомендован с целью предотвращения рецидива после ЭСТ (Bourgon and Kellner, 2000; Nobler and Sackeim, 2000).

Другими недостатками ЭСТ являются преходящие постиктальные состояния спутанности и период антероградной и ретроградной амнезии, которая в большинстве случаев вскоре проходит (Nobler and Sackeim, 2000). В целом ЭСТ – это безопасная процедура, которая не имеет абсолютных противопоказаний, за исключением повышенного внутричерепного давления.

Рекомендация ВФОБП:

До начала применения ЭСТ необходимо тщательное медицинское обследование пациента в тесном сотрудничестве с анестезиологом. Необходимо проявлять осторожность у пациентов со свидетельствами повышенного внутричерепного давления или цереброваскулярной недостаточности, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, недавно перенесенным инфарктом миокарда, ишемией миокарда, застойной сердечной недостаточностью, аритмией или имеющими пейсмейкер, а также у пациентов с абдоминальной аневризмой и тяжелым остеопорозом¹. ЭСТ может выполняться только психиатром, имеющим опыт работы с этой методикой.

Основание: клинический консенсус

¹ АПА (2000).

В целом ЭСТ хорошо переносится, и для нее частота развития нежелательных эффектов оценивается в 0,4 % (Kennedy et al., 2001). К наиболее распространенным побочным эффектам следует отнести объективные когнитивные нарушения (обычно это ретроградная амнезия, которая заметно редуцируется через несколько недель после окончания курса ЭСТ) и субъективные нарушения (автобиографической) памяти. ЭСТ также может вызывать преходящее усиление сердечного ритма, повышение кровяного и внутричерепного давления. Среди редких побочных эффектов следует отметить головные и мышечные боли, тошноту (Datto, 2000; Nobler and Sackeim, 2000). Всесторонний анализ данных литературы показал отсутствие достоверных данных, которые бы указывали на то, что ЭСТ вызывает структурные повреждения головного мозга (Devenand, 1995).

Обычно ЭСТ проводится в условиях стационара, но в последнее время расширяется практика применения ЭСТ в амбулаторных условиях, в значительной мере за счет учащения случаев применения этого метода в фазе продолженной и поддерживающей терапии. Процедура ЭСТ обычно проводится через день, 3 раза в неделю, а в некоторых странах – 2 раза в неделю. При меньшей частоте сеансов ЭСТ отмечается меньше когнитивных нарушений, но это достигается в результате снижения эффективности терапии. Унилатеральная ЭСТ вызывает меньше проблем с памятью по сравнению с билатеральной ЭСТ, но такое лечение у некоторых пациентов может оказаться менее эффективным (Sackeim et al., 1993; Sackeim et al., 2000). Унилатеральное наложение электродов требует в 6 раз больше энергии, чем необходимо для достижения судорожного порога (имеется в виду наименьшее количество энергии, вызывающей адекватный генерализованный судорожный припадок), чтобы достичь такой же эффективности, как при билатеральном наложении электродов (Sackeim et al., 1987, 2000). В оптимальном варианте целью курса лечения должно быть достижение ремиссии, такой курс обычно состоит из 6–12 сеансов. Курс лечения редко превышает 20 сеансов ЭСТ.

2.5. Психотерапия

До настоящего времени научным исследованием психотерапии препятствует отсутствие плацебо-психотерапии, поскольку, подобно плацебо-эффекту в клинической практике, любое взаимодействие между людьми (например, при психотерапии) неминуемо встроено в психосоциальный контекст, который имеет совершенно определенное значение и вызывает определенные ожидания у участников (пациент, психотерапевт) и, соответственно, по определению не может быть нейтральным. Помимо этого для психотерапии – в отличие от фармакотерапии – невозможен механизм слепого исследования. Следовательно, получение доказательств терапевтической эффективности по методологии, сопоставимой с фармакологическими интервенциями (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования), не представляется возможным (Hegerl et al., 2012).

С учетом вышеупомянутого следует отметить, что психотерапия, не будучи основной темой данных рекомендаций, все-таки играет важную роль в работе с депрессивными пациентами. Психотерапия предполагает процесс обучения, в котором депрессивный пациент вместе со специалистом занимается освоением навыков, способствующих устранению симптомов депрессии.

Краткие структурированные сессии психотерапии показали свою эффективность в острой фазе лечения депрессии (Frank et al., 2000), а также в фазе продолжения лечения с целью предотвращения рецидива (Jarrett et al., 2001). Эти варианты психотерапии ограничены во времени (6–20 сессий) и фокусируются не столько на прошлом, сколько на текущих проблемах пациента. Они делают акцент на психообразовании о депрессии и предполагают активное сотрудничество между пациентом и психотерапевтом.

Наиболее изученные и эффективные при депрессии формы психотерапии – это когнитивно-поведенческая терапия (CBT; Rush et al., 1977; Beck et al., 1979; Dobson, 1989; Hollon et al., 1992; Gaffan et al., 1995; Blackburn and Moore, 1997; Gloaguen et al., 1998; DeRubeis et al., 1999; Petersen et al., 2004), поведенческая терапия (Rehm, 1979; Bellack et al., 1983; Lewinsohn and Clarke, 1984; Nezu, 1986; АНСРР, 1993; Jarret and Rush, 1994), межличностная (интерперсональная) терапия (IPT; Klerman et al., 1984; Elkin et al., 1989; Schulberg et al., 1996; Markowitz, 2003) и система когнитивно-поведенческого анализа психотерапии (Cognitive behavioural analysis system of psychotherapy – CBASP; McCullough, 2000; McCullough, 2003). Вместе с тем недавно выполненный мета-анализ (Jakobsen et al., 2012) когнитивной терапии показал, что ее эффективность по меньшей мере тяжести депрессии может быть пересмотрена в связи с предвзятостью и случайностью, и что в целом польза этой терапии с точки зрения ремиссии, суицидальности, неблагоприятных эффектов и качества жизни остается невыясненной.

Некоторые из упомянутых форм психотерапии также представляются эффективными у пожилых пациентов с депрессией (Hautzinger and Welz, 2004;

систематический обзор Hollon et al., 2005). Что касается других типов психотерапии (например, психодинамической психотерапии), то по ним меньше эмпирических свидетельств терапевтической эффективности, хотя это не означает, что они неэффективны, просто имеющиеся данные пока не позволяют их рекомендовать.

Проблеморазрешающая терапия (Problem solving treatment – PST) показала свою эффективность в лечении депрессивных расстройств в первичном звене помощи по сравнению с плацебо в одном исследовании (Mynors-Wallis et al., 1995), но этот результат не подтвердился в последующем исследовании (Mynors-Wallis et al., 2000). Проблеморазрешающая терапия (ПРТ) также является эффективным терапевтическим выбором в снижении депрессивных симптомов у пожилых (Alexopoulos et al., 2003). ПРТ может проводиться неспециалистами после соответствующего тренинга и поэтому может выступать в роли экономичной альтернативы формальной психотерапии.

Фармакотерапия может сочетаться с психотерапией: а) с самого начала лечения; б) когда депрессивный пациент не отвечает или частично отвечает на терапию антидепрессантом; в) когда депрессивный пациент не отвечает на изначальную психотерапию, которая использовалась как монотерапия (Paykel et al., 1999; Frank et al., 2000; Scott, 2000; Rush and Kupfer, 2001). Потенциальная польза от сочетания фармакотерапии с психотерапией может выражаться в повышении эффективности терапии, снижении частоты рецидивов, повышении качества жизни и улучшении комплаентности к фармакотерапии (Segal et al., 2001). Несмотря на широкое использование подобных сочетаний в клинической практике, свидетельства в поддержку данного подхода неоднозначны (de Jonghe et al., 2001, 2004; Burnand et al., 2002; Jundal and Thase, 2003; см. также Keller et al., 2000) по эффективности при хронической депрессии.

Рекомендация ВФОБП:

Психотерапию следует рассматривать как изначальную терапевтическую модальность для пациентов с легкой депрессией. Психотерапия в сочетании с антидепрессантами рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой депрессией, а также пациентам, которые частично отвечают на применение антидепрессантов или испытывают трудности с соблюдением режима приема лекарств¹. В ситуации выбора изначальной терапии между антидепрессантами и психотерапией следует принимать во внимание предпочтения пациента в пользу таблеток или психотерапии, а также возможность получения психотерапии на местах.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

¹ Rush and Thase (1999).

2.6. Светотерапия

Сезонные аффективные расстройства (САР) – это отдельный подтип рекуррентной депрессии, которая как паттерн проявляется в определенное время года (Rosenthal et al., 1984; APA, 1994). По существующим оценкам, сезонным расстройством поражено 5–10 % общей популяции, преимущественно женщины (Kasper et al., 1989; Rosen et al., 1990). Чаще всего встречается «зимняя» депрессия, при которой пациенты испытывают симптомы клинической депрессии осенью и зимой при полной ремиссии весной и летом.

Предпочтительным устройством для светотерапии является флуоресцентная световая панель, которая дает белый флуоресцентный свет без ультрафиолетового диапазона с интенсивностью освещенности более 2 500 лк. Изначальная «доза» светотерапии составляет 10 000 лк по 30–40 мин в день, каждое утро на протяжении 2–4 недель. При интенсивности 2 500 лк требуется 2 ч воздействия светового устройства в день (Lam and Levitt, 1999). Важное значение имеет правильное расположение тела по отношению к световой панели (расстояние до источника света должно быть не более 50–80 см, глаза открыты). Обычно улучшение достигается уже на первой неделе светотерапии, но для достижения полного эффекта может потребоваться до четырех недель. Если устройства для светотерапии в наличии нет, то пациентам с САР можно порекомендовать «терапию естественным светом» – ежедневную утреннюю часовую прогулку на протяжении двух или более недель (Wirz-Justice et al., 1996; Levitt et al., 2002).

Светотерапия не имеет абсолютных противопоказаний, и нет свидетельств повреждения глаз или сетчатки при ее применении. Вместе с тем пациентам с факторами риска глазных болезней рекомендуется предварительно проконсультироваться у офтальмолога. Наиболее распространенными побочными эффектами (со слов пациентов, участвовавших в клинических исследованиях) являются глазное напряжение или нарушения зрения, головная боль, возбуждение, тошнота, седация и (очень редко) гипомания или мания. Эти побочные эффекты обычно бывают легкими и преходящими, они исчезают со временем или со снижением дозы света (Lam and Levitt, 1999).

Что касается эффективности светотерапии, то в клинических рекомендациях британского института NICE по итогам обзора большого количества исследований констатируется, что исследования значительно варьируются по методологии. Во всех исследованиях различались параметры интенсивности и продолжительности воздействия света, времени дня, способа применения света и групп сравнения. Следует вывод о том, что несмотря на очевидную большую эффективность яркого света по сравнению с контрольной группой на листе ожидания неясно, выходит ли этот эффект за границы плацебо. Неоднозначные результаты дают исследования, в которых яркий свет сравнивали с другими способами лечения с недоказанной эффективностью. Подробности см. в клинических рекомендациях института NICE (NICE, 2009).

Сочетание светотерапии с приемом антидепрессанта может повысить эффективность лечения. Вместе с тем следует учитывать потенциальный фотосенсибилизирующий эффект нейролептиков-фенотиазинов (например, хлорпромазина), трициклических антидепрессантов и зверобоя, и пациенты, использующие оба вида терапии, должны быть предупреждены о необходимости соблюдения мер предосторожности.

Мета-анализ исследований, посвященных эффективности светотерапии при *несезонных* депрессиях, не обнаружил в целом статистически достоверных отличий в ответе на терапию по сравнению с контрольной терапией. Однако при отборе только высококачественных исследований, а также тех, в которых использовалась терапия, проводившаяся по утрам, обнаруживалось превосходство использования яркого света (Cochrane Review: Tuunainen et al., 2004). В недавно выполненном девятинедельном исследовании пациенты были рандомизированно отнесены в группу сочетания депривации сна, терапии ярким светом и стабилизации времени отхода ко сну или в группу физических тренировок – и то, и другое в комбинации с дулоксетином. Группа хронотерапии в результате показала усиление и сохранение антидепрессивного ответа и ремиссии по сравнению с пациентами, занимающимися только физическими упражнениями (Martiny et al., 2012).

Рекомендация ВФОБП:

Светотерапия является терапией выбора при лечении САР в случае наличия возможностей ее выполнения и при четком следовании протоколу.
Уровень доказательности В
Категория доказательств общей эффективности – 3

2.7. Адьюнктивная терапия

Интервенции, призванные произвести дополнительный эффект, носят название адьюнктивной терапии (Thase et al., 1998). Для лечения депрессии предлагалась как фармакологическая, так и нефармакологическая адьюнктивная терапия (Marangell, 2000). Ниже предлагается обзор использования в этом качестве транквилизаторов / анксиолитиков, депривации сна и физических упражнений. Многие из этих интервенций могут облегчить симптомы тревоги и бессонницы в период, предшествующий полному выздоровлению.

2.7.1. Транквилизаторы / анксиолитики

Многие эксперты не считают, что бензодиазепины в целом значительно влияют на состояние настроения. Тем не менее в одном из обзоров сообщается, что в большинстве стран показатели совместного употребления антидепрессанта и транквилизатора у депрессивных пациентов составляют от 30 до 60 % (Furukawa et al., 2001; Valenstein et al., 2004). Наиболее вероятной причиной столь широкого применения подобных сочетаний является быстрое снижение у мно-

гих пациентов тревоги, возбуждения и инсомнии, что немаловажно с учетом высокой коморбидности тревоги и депрессии (по разным исследованиям, от 33 до 85 %). В систематическом обзоре Furukawa et al. (2001) показано, что пациенты, принимающие комбинированную терапию антидепрессантом и анксиолитиком, чаще давали ответ на 1-й и 4-й неделях лечения по сравнению с пациентами на монотерапии антидепрессантами (хотя на уровне 6–8 недель различия становились недостоверными). Пользу от добавления анксиолитиков следует рассматривать взвешенно, с учетом рисков развития зависимости и склонности к несчастным случаям.

Рекомендация ВФОБП:

Для каждого отдельного пациента потенциальная польза от адъюнктивной терапии бензодиазепинами должна тщательно и взвешенно рассматриваться с учетом возможного вреда (включая седацию, психомоторные и когнитивные нарушения, усиление действия других депрессантов ЦНС, развитие зависимости и синдрома отмены). В целом бензодиазепины не следует назначать пациентам, злоупотреблявшим ранее или злоупотребляющим в настоящее время алкоголем или наркотиками, либо страдавшим или страдающим соответствующей зависимостью. Также рекомендуется ограничивать максимальную продолжительность применения бензодиазепинов у депрессивных пациентов примерно 4–6 неделями – до начала проявления эффекта антидепрессанта.

Основание: клинический консенсус

2.7.2. Депривация сна

Полная или частичная депривация сна (ДС), возможно, является единственной, за исключением кетамина, антидепрессивной интервенцией, заметный благотворный эффект которой проявляется в тот же день, облегчая депрессию примерно у 60 % пациентов (Kuhs and Tolle, 1991; Wirz-Justice and van den Hoofdakker, 1999; Giedke et al., 2003). ДС в чистом виде (предпочтительнее в полном варианте) используется для лечения депрессивных пациентов, не получающих фармакотерапии, или же начинается параллельно с антидепрессивной фармакотерапией в целях ускорения ответа на лекарственный препарат. ДС также может быть добавлена к текущей антидепрессивной фармакотерапии для усиления ее эффекта (van den Hoofdakker, 1994; Kuhs et al., 1996). Ответ на ДС особенно выражен у пациентов со стойкими каждодневными перепадами настроения (Wirz-Justice and van den Hoofdakker, 1999). ДС очень привлекательна в качестве адъюнктивной терапии при депрессии по причине ее быстрого эффекта; кроме того, она неинвазивна, недорогога и хорошо переносится большинством пациентов. Однако большинство пациентов, отвечающих на это воздействие, впоследствии – после ночи сна – дают рецидив (Wu and Bunney, 1990; Giedke and Schwarzler, 2002). Обычно антидепрессивный эффект можно воспроизвести заново повторением полной ДС (Wiegand et al., 2001) или через сочетание ДС со сдвигом вперед следу-

ющего периода сна (Riemann et al., 1999). Терапия ярким светом стабилизирует антидепрессивный эффект частичной ДС (Neumeister et al., 1996). Прочие стратегии поддержания депрессивного эффекта включают в себя сочетание ДС с литием, пиндололом или тиреоидным гормоном (Wirz-Justice and van den Hoofdakker, 1999).

Как упоминалось ранее, в недавно выполненном девятинедельном исследовании пациенты были рандомизированно отнесены в группу сочетания депривации сна, терапии ярким светом и стабилизации времени отхода ко сну или в группу физических тренировок – и то, и другое в комбинации с дулоксетином. Группа хронотерапии в результате показала усиление и сохранение антидепрессивного ответа и ремиссии по сравнению с пациентами, занимающимися только физическими упражнениями (Martiny et al., 2012).

Рекомендация ВФОБП:

ДС как монотерапия – предпочтительнее полная ДС – может применяться для лечения депрессивных пациентов, не получающих фармакотерапию, или же начинается параллельно с антидепрессивной фармакотерапией с целью ускорения ответа на лекарственный препарат. ДС также может быть добавлена к текущей антидепрессивной фармакотерапии с целью усиления эффекта.

Уровень доказательности С1

Категория доказательств общей эффективности – 4

2.7.3. Физический тренинг

Исследования на материале здоровых людей показывают, что физическая активность может положительно сказываться на настроении. Открытые исследования краткосрочного эффекта адъюнктивной программы ежедневных занятий аэробикой указывают на сравнительно быстрое (после 14 дней) улучшение настроения у пациентов с депрессией (Dimeo et al., 2001). Потенциальный механизм действия физических упражнений обсуждается в критическом обзоре данной интервенции (Brosse et al., 2002). В одном из ранних мета-анализов авторы сочли невозможным рассматривать эффективность стратегии усиления физической активности по причине отсутствия качественных исследований на эту тему (Lawlor and Hopker, 2001). Впоследствии в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Knubben et al. (2007) показали достоверный антидепрессивный эффект силовой ходьбы у 38 пациентов с депрессией. В новом кохрановском мета-анализе авторы делают следующий вывод: «Складывается впечатление, что физические упражнения облегчают депрессивные симптомы у людей с диагнозом депрессии при сравнении с ситуацией отсутствия лечения или с контрольной интервенцией, но анализ методологически «крепких» исследований показывает значительно меньший эффект физических упражнений, так что при интерпретации подобных фактов требуется некоторая осторожность» (Mead et al., 2008).

Рекомендация ВФОБП:

Физические упражнения могут быть использованы как дополнение к медикаментозной терапии у пациентов с легкой и умеренной депрессией.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

2.8. Другие возможности выбора терапии

2.8.1. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС)

ТМС предполагает воздействие путем неинвазивной стимуляции нейронов коры головного мозга краткими магнитными импульсами с использованием высокочастотного магнитного поля (Pascual-Leone et al., 1996; George et al., 1999; McNamara et al., 2001). Исследования, оценивающие эффективность повторяющейся ТМС (rTMS), очень разнообразны по частоте стимуляции и зон воздействия и дают противоречивые результаты. Мета-анализ показал небольшой положительный эффект сразу после двухнедельного исследования данной терапии в сравнении с «псевдо-ТМС» (Martin et al., 2003).

Побочные эффекты и долгосрочные изменения в функционировании мозга, потенциально связываемые с повторяющейся ТМС, пока остаются в значительной мере недоисследованными. Сообщения об открытых исследованиях поддерживающей терапии с использованием повторяющейся ТМС указывают на долгосрочную безопасность методики (CANMAT, 2009). В редких случаях описывались спровоцированные ТМС эпилептические судороги (Loo et al., 2008).

Растет массив свидетельств того, что коморбидное использование повторяющейся ТМС с антидепрессивной фармакотерапией ускоряет ответ по сравнению с псевдо-ТМС, хотя изначальный положительный эффект не всегда сохраняется. Добавление в рамках открытого исследования миртазапина тоже усиливает ответ на монотерапию повторяющейся ТМС. Данные о комбинированной терапии основываются на исследованиях Bretlau et al. (2008), Rossini et al. (2005a, 2005b); Rumi et al. (2005); Poulet et al. (2004) и Schule et al. (2003).

Рекомендация ВФОБП:

Имеющиеся на настоящий момент доказательные данные о клинической эффективности ТМС недостаточны для того, чтобы рекомендовать ее в качестве стандартного метода клинической терапии. Необходимы дальнейшие исследования.

Уровень доказательности D

Категория доказательств общей эффективности – 5

2.8.2. Стимуляция блуждающего нерва (Vagus nerve stimulation), или VNS-терапия

Данная терапия предполагает непрямую стимуляцию мозга через блуждающий нерв (X черепной нерв). Генератор размером с карманные часы имплантируется подкожно под левой ключицей и соединяется с двумя электродами, прилежащими к левому блуждающему нерву в шее. Теоретически активация блуждающего нерва может улучшить настроение посредством воздействия на восходящие проекции к миндалине и другим лимбическим структурам, влияющим на эмоции и настроение (George et al., 2000). Данные исследований с контролем в виде псевдовоздействия по сути не показывают различий в эффективности после 10 недель применения, но показывают усиление показателя ответа на VNS через год; при этом показатели усиления ответа на протяжении этих 12 месяцев оказались без контрольной группы (George et al., 2005; Rush et al., 2005). Общая доказательная база представлена максимум 1855 пациентами из одного систематического обзора (Daban et al., 2008), двух рандомизированных контролируемых исследований (Nahas et al., 2007; Nierenberg et al., 2008), одного нерандомизированного контролируемого исследования (Sperling et al., 2009) и трех серий описаний случаев (Sackeim et al., 2007; Franzini et al., 2008; Schlaepfer et al., 2008).

Рекомендация ВФОБП:

Стимуляция блуждающего нерва может быть терапией выбора для пациентов с депрессией, которые недостаточно отвечают на применение фармакотерапии.

Уровень доказательности D

Категория доказательств общей эффективности – 5

2.9. Терапевтически резистентная депрессия (ТРД)

Порядка 50 % лиц, не отвечающих на первую антидепрессивную терапию, также не отвечают на следующий, иной курс терапии. Эта резидуальная группа пациентов остается в депрессии и не достигает адекватного облегчения состояния, равно как и удовлетворительного уровня функционирования даже после двух или более курсов терапии.

Общепринятого определения терапевтической резистентности не существует. В систематическом обзоре Ruhe et al. (2012) критически обсуждают пять моделей стадий терапевтической резистентности: это Antidepressant Treatment History Form (ATHF; Sackeim et al. 1990; Oquendo et al. 2003), the Thase and Rush Model (TRM; Thase and Rush, 1997), the European Staging Model (ESM; Souery et al., 1999), the Massachusetts General Hospital Staging Model (MGH-s; Fava, 2003) и Maudsley Staging Model (MSM; Fekadu et al., 2009b). Модель стадий Модсли (MCM/MSM) сводит подлинную стадию ТРД в единый показатель, который может варьироваться в диапазоне от 3 до 15. Он включает в себя продолжительность и тяжесть эпизода депрессивного расстройства. Разделение на стадии ТРД может быть представлено тремя простыми категориями: легкая (3–6 баллов), умеренная

(7–10 баллов) и тяжелая (11–15 баллов). Эта модель показала самую высокую предиктивную ценность – она правильно предсказала терапевтическую резистентность в 85,5 % случаев (Fekadu et al., 2009b). Повышенный показатель MCM также прогнозировал стойкость депрессивного эпизода в ходе последующего наблюдения с медианной продолжительностью 30 месяцев (Fekadu et al., 2009b). Несмотря на это Ruhe et al. (2009, 2012) настаивают на необходимости дальнейшего исследования надежности и предиктивной ценности моделей стадий ТРД и дополнительных характеристик болезни.

Регулирующие службы определяют ТРД как депрессию, которая не показала клинически значимого улучшения после лечения минимум двумя различными антидепрессивными препаратами, назначенными в адекватных дозах в течение адекватного периода времени и при адекватно подтвержденном соблюдении режима приема лекарств (EMA, 2011).

Многие из пациентов, не отвечающих на первичную фармакотерапию, могут показать улучшение при использовании вышеизложенных терапевтических стратегий, но есть и такие, у которых болезнь принимает хроническое течение (Scott, 1988; Thase and Rush, 1995).

Высказано предположение, что неблагоприятному исходу терапии могут способствовать неадекватно выполненная фармакотерапия и несистематические планы лечения. В клинической практике терапевтическая резистентность нередко является результатом некорректной дозы и неадекватной продолжительности лечения антидепрессантами или недостаточного использования имеющегося терапевтического репертуара в случае неполного ответа (Nierenberg and Amsterdam, 1990; Guscott and Grof, 1991; Montgomery, 1991; Bauer and Helmchen, 2000). Некоторые исследования говорят о том, что лишь малая часть пациентов, обозначенных как «терапевтически резистентные», являются «абсолютно» резистентными; большинству «относительно» резистентных можно помочь, следуя строгим терапевтическим подходам, включающим курс электросудорожной терапии (ЭСТ). Пациенты, которые в прошлом положительно отвечали на ЭСТ, могут рассматриваться как кандидаты на немедленное применение ЭСТ при необходимости лечения в новом эпизоде болезни.

Неоднократное неадекватное пробное применение лекарств может нанести вред пациенту и способствовать негативному исходу депрессии. Есть некоторые свидетельства того, что неоднократные попытки попробовать другой препарат сами по себе сопряжены с терапевтически резистентной депрессией (Amsterdam and Hornig-Rohan, 1996). Согласно имеющимся данным, вероятность ответа на антидепрессант снижается примерно на 15–20 % с каждой неудачной фармакотерапией (Amsterdam et al., 1994). Как уже упоминалось ранее, в основе развития систематических лечебных подходов (алгоритмов) лежит предположение, что уменьшение разброса и увеличение адекватных лечебных стратегий приведут в результате к улучшению исходов у пациентов и помогут избежать формирования резистентности (Amsterdam and Hornig-Rohan, 1996; Gilbert et al., 1998; Rush et al.,

1998; Rysh, 1999). Алгоритмы лечения являются главными инструментами, нацеленными на улучшение соблюдения режима приема антидепрессантов и оптимизацию терапии с точки зрения эффективности и экономичности лечения.

Еще одной причиной терапевтической резистентности может быть «скрытая биполярность» (Dudek et al., 2010).

3. Фаза продолжения лечения депрессивного расстройства

Целью продолжения лечения является снижение вероятности рецидива в уязвимый для пациента период сразу после исчезновения симптомов депрессии (т.е. профилактика возвращения текущего эпизода депрессии) (АНСРР, 1993). Фазой продолжения лечения обычно считается шестимесячный период сразу после достижения полной ремиссии. В то же время некоторые авторы рекомендуют продолжать лечение на протяжении до 9 месяцев (Reimherr et al., 1998; Hirschfeld, 2001; Rush and Kupfer, 2001). В целом пациенты с историей продолжительных предшествующих эпизодов являются кандидатами на продолжение терапии длительностью более 9 месяцев (Rush and Kupfer, 2001). Учитывая, что присутствие резидуальных симптомов (частичная ремиссия) является значимым предиктором последующего раннего рецидива, рекомендуется продолжать лечение до исчезновения подобных симптомов (Paykel et al., 1995). Если фармакотерапия не в состоянии облегчить резидуальные депрессивные симптомы, то к продолжающемуся медикаментозному лечению можно добавить психотерапию (Fava et al., 1998; Rush

Параметры модели стадий резистентности Модсли и предлагаемая балльная оценка

Параметр	Значение параметра	Баллы
Продолжительность	Острое состояние (≤ 12 месяцев)	1
	Подострое (13–24 месяца)	2
	Хроническое (< 24 месяцев)	3
Тяжесть симптомов (базовый уровень)	Субсиндромальный	1
	Синдромальный	
	– легкие симптомы	2
	– умеренные	3
	– тяжелые без психоза	4
	– тяжелые с психозом	5
Неудачи фармакотерапии (антидепрессанты) ¹	Уровень 1: 1–2 препарата	1
	Уровень 2: 3–4 препарата	2
	Уровень 3: 5–6 препаратов	3
	Уровень 4: 7–10 препаратов	4
	Уровень 5: > 10 препаратов	5
Аугментация	Не использовалась	0
	Использовалась	1
Электросудорожная терапия	Не использовалась	0
	Использовалась	1
Всего		3–15

¹ Учитываются только испытания, в которых антидепрессанты давались в адекватных дозах на протяжении ≥ 6 недель.

and Kupfer, 2001). Для психотической депрессии фаза продолженной терапии должна быть длительнее, чем при лечении непсихотической депрессии (REF).

Рекомендация ВФОБП:

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

В плацебо-контролируемых исследованиях продолженной терапии – большей частью с ТЦА – показатели рецидивов варьировались от 31 до 80 % у пациентов, получавших плацебо, в сравнении с 0–31 % у пациентов, получавших активную медикаментозную терапию (Prien and Kupfer, 1986; Prien, 1990; Geddes et al., 2003). Похожие результаты показали и более поздние исследования фазы продолженной терапии с применением СИОЗС, аминептина, нефазодона и ребоксетина (Hirschfeld, 2001). В этих последних исследованиях рецидив дали 33–51 % пациентов, не продолжавших активную фармакотерапию после стабилизации состояния (например, они переходили на плацебо), тогда как среди продолжавших активную терапию рецидив отмечен лишь у 7–26 % (Hirschfeld, 2001).

Рекомендация ВФОБП:

В продолженной фазе рекомендуется использовать тот же антидепрессант, который ранее был успешно применен для достижения эффекта / ремиссии в фазе острого лечения, и использовать его в той же дозе¹. При отсутствии в ходе продолженной терапии рецидива, в случае первого эпизода рекомендуется постепенно снижать антидепрессивную терапию до полного прекращения². Сразу после прекращения фармакотерапии следует установить тщательный мониторинг состояния пациента с целью обеспечения стабильности ремиссии³. Если на фоне постепенного снижения дозы отмечается возвращение симптомов, то прием препарат следует возобновить в изначальной дозе в течение последующих минимум 6 месяцев, а потом вновь предпринять попытку прекратить прием лекарства.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

¹ Thase (1999), Rush and Kupfer (2001).

² Rosenbaum et al. (1998).

³ APA (2000).

Существует ограниченное количество контролируемых исследований применения стратегий аугментации или дополнительной терапии в виде ЭСТ в фазе продолженной терапии. Эти немногочисленные исследования показывают, что ЭСТ в дополнение к антидепрессантам более эффективна, чем использование одной только фармакотерапии (Gagne et al., 2000).

После успешного курса аугментации литием в острой фазе лечения применение антидепрессанта и лития в фазе продолженной терапии дает лучший результат, чем сочетание антидепрессанта и плацебо (Bauet et al., 2000; Bschor et al., 2002). В другом исследовании, посвященном продолженной в фазе терапии, сочетание нортриптилин + литий после ЭСТ показало заметное преимущество в отношении периода времени до рецидива по сравнению как с плацебо, так и с монотерапией нортриптилином (Sackeim et al., 2001).

4. Лечение в специальных обстоятельствах

Существуют особые обстоятельства, в которых терапия депрессии требует модификации. К таким обстоятельствам относятся сочетание депрессии с другими психиатрическими состояниями (тревожными расстройствами, злоупотреблением психоактивными веществами (ПАВ) или зависимостью), депрессия у пожилых, депрессия как следствие общего медицинского состояния и депрессия во время беременности и грудного вскармливания.

4.1. Коморбидность депрессии с другими психиатрическими расстройствами

4.1.1. Коморбидные тревожные расстройства

У многих пациентов с депрессией присутствуют симптомы тревоги (тревожная депрессия) (Wiethoff et al., 2010), и до 30 % страдают тревожными расстройствами, включая паническое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD; Wittchen et al., 1999).

Эффективное лечение коморбидной депрессии и тревоги требует использования лекарственных препаратов, которые показали себя эффективными при обоих состояниях (Bakish, 1999; Schatzberg, 2000).

Рекомендация ВФОБП:

Депрессивных пациентов с выраженными симптомами тревоги или коморбидными тревожными расстройствами, например, паническим расстройством, генерализованным тревожным расстройством или ПТСР, можно эффективно лечить с помощью СИОЗС или венлафаксина¹, или ТЦА, или ингибиторов МАО, но начинать терапию следует с низких доз (например, 5 мг флуоксетина или 10 мг пароксетина) и медленно повышать их до достижения полной терапевтической дозы. Быстрая титрация может привести к транзиторному обострению симптомов тревоги до того, как тревога и депрессия начнут отвечать на данную интервенцию.

Уровень доказательности С1

Категория доказательств общей эффективности – 4

¹ Faecett and Barkin (1998), Rudolph et al. (1998), Schneier et al. (2003), Brady and Clary (2003).

Рекомендация ВФОБП:

Когнитивная поведенческая терапия (КПТ) и межличностная психотерапия тоже показали свою эффективность в лечении коморбидных симптомов тревоги¹.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

¹ APA (2009), Ninan et al. (2002).

В некоторых случаях сильную тревогу в первые недели лечения помогают снизить такие бензодиазепины как диазепам, лоразепам или клоназепам.

Рекомендация ВФОБП:

В первые недели лечения в случае присутствия при депрессии симптомов тревоги или коморбидных тревожных расстройств, полезным может оказаться применение бензодиазепинов.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 1

Рекомендация ВФОБП:

При долгосрочном лечении депрессии с коморбидной тревогой использование бензодиазепинов не рекомендуется из-за рисков привыкания, когнитивных и моторных нарушений, а также развития психологической и физической зависимости.

Основание: клинический консенсус

4.1.2. Коморбидные обсессивно-компульсивные симптомы или расстройства (ОКР)

Обсессивно-компульсивные симптомы и расстройства тоже часто встречаются у пациентов с депрессивным расстройством (ДР). Эффективность в лечении ОКР и ДР продемонстрировали кломипрамин и СИОЗС, например, флуоксетин и пароксетин (Pigott and Seay, 1999; Schatzberg, 2000; Koran et al., 2007).

Рекомендация ВФОБП:

Для лечения депрессивных пациентов с обсессивно-компульсивными симптомами или коморбидным ОКР рекомендуются кломипрамин и СИОЗС.

Дозы СИОЗС при обсессивно-компульсивных симптомах и коморбидном ОКР обычно выше (в 2–3 раза) доз, используемых для лечения депрессии.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 2

4.1.3. Злоупотребление психоактивными веществами или зависимость

Депрессивные расстройства и злоупотребление ПАВ сосуществуют. Научные исследования выявили высокую распространенность (30–60 %) коморбидных расстройств настроения и тревожных расстройств у пациентов, злоупотребляющих ПАВ или наркозависимых, причем их депрессия чаще оказывается вторичной, а не первичной (соответственно 12–51 % и 2–12 % среди пациентов с алкогольной зависимостью, Soyka and Lieb, 2004). Аналогичным образом минимум треть пациентов с аффективными расстройствами сообщают об истории злоупотребления / зависимости от ПАВ (Regier et al., 1993; Scott et al., 1998).

По причине клинической сложности нередко оказывается непросто отделить первичное расстройство настроения от вторичного, развившегося в результате злоупотребления / зависимости от ПАВ. При первичном расстройстве настроения депрессивная симптоматика предшествует увлечению ПАВ.

4.1.3.1. Первичное расстройство настроения

У пациентов с депрессией повышен риск использования алкоголя, запрещенных наркотиков и лекарственных препаратов рецептурного отпуска (Schuckit, 1994). Присутствие у пациентов с депрессией подобного злоупотребления ПАВ имеет значение для лечения депрессии. Злоупотребление ПАВ может угрожать приверженности пациента к антидепрессивной терапии и понижать эффективность лечения депрессии. Помимо этого обе болезни показывают ассоциацию с повышенным риском суицида.

Людям с депрессией, злоупотребляющим ПАВ, требуется одновременное устранение обеих проблем, потому что лечение одной только депрессии часто оказывается недостаточным.

Варианты выбора лечения при злоупотреблении ПАВ достаточно разнообразны. При этом важно учитывать дополнительные возможности терапевтического выбора на местах в форме групп самопомощи.

В случае значительного коморбидного активного злоупотребления ПАВ разумно сначала приступить к лечению наркологической проблемы, а потом уже принимать решение о назначении антидепрессанта, поскольку симптомы депрессии могут исчезнуть в результате успешного лечения злоупотребления ПАВ. Следует также уделять внимание возможным взаимодействиям назначаемых препаратов.

Основание: клинический консенсус

Фармакокинетические взаимодействия в результате одновременного употребления метадона и антидепрессантов (например, амитриптилина) могут привести к угнетению функции дыхания и седации. Согласно клиническим рекомендациям Американской психиатрической ассоциации, употребление ПАВ, а особенно наркотиков-стимуляторов, повышает риск вредных взаимодействий с ингибиторами

МАО, хотя таких сообщений и немного (Sands and Ciraulo, 1992). Бензодиазепины и прочие седативные гипнотики несут в себе потенциальный риск злоупотреблений или формирования зависимости, потому их не следует назначать пациентам с соответствующими наркологическими расстройствами, за исключением ситуации, когда они являются частью схемы краткой процедуры детоксикации. Фармакотерапию пациентов, страдающих алкоголизмом и иными наркологическими проблемами, нередко осложняют печеночная недостаточность и индукция печеночных ферментов. При подобных состояниях может потребоваться тщательный мониторинг уровней препаратов в крови, а также терапевтических и побочных эффектов с целью избежать двух противоположных рисков: интоксикации психотропным препаратом и недостаточности используемой дозы.

4.1.3.2. Расстройства настроения, вызванные употреблением ПАВ

Классификация DSM-IV определяла расстройства настроения, вызванные ПАВ, как «выраженные и стойкие нарушения настроения, связанные с непосредственным физиологическим воздействием психоактивного вещества».

Рекомендация ВФОБП:

При том что антидепрессивная фармакотерапия может иметь значение для лечения тяжелых расстройств настроения, вызванных ПАВ, потенциальная польза от употребления этих препаратов должна взвешиваться с учетом повышенного риска побочных эффектов или нежелательных реакций у лиц, продолжающих употреблять ПАВ или имеющих медицинские осложнения вследствие употребления ПАВ. Эффективные психосоциальные подходы в значительной степени фокусируются на кратких, эмпирически подтвержденных формах терапии, например когнитивной терапии. Вместе с тем подобные подходы нуждаются в определенной адаптации, чтобы интервенции соответствовали индивидуальным потребностям пациентов, демонстрирующих употребление ПАВ и расстройства настроения¹.

Основание: клинический консенсус

¹ Scott et al. (1998).

4.2. Лечение депрессии у пожилых

Депрессивное расстройство (ДР) в позднем возрасте распространено больше, чем ранее предполагалось. Нелеченное ДР в пожилом возрасте ассоциируется с плохим прогнозом (Cole et al., 1999; Katona, 2000; Steffens et al., 2000; Whyte et al., 2004). На пути эффективного и безопасного лечения пожилых людей с ДР существуют определенные трудности. Иной в пожилом возрасте может быть патофизиология (например, сосудистая депрессия); изменения в физиологии в связи с процессом старения сопряжены с клинически значимыми отличиями в метаболизме и фармакокинетике лекарственных препаратов у пожилых по сравнению с более молодыми пациентами

(Rabheru, 2004). Помимо этого пожилые люди чаще нуждаются в лекарствах в связи с коморбидными соматическими заболеваниями, а их использование повышает вероятность серьезных фармакодинамических и фармакокинетических лекарственных взаимодействий (Preskorn, 1993; Dunner, 2003).

Данных об использовании антидепрессантов у пожилых пациентов сравнительно немного, особенно если речь заходит о самой старшей группе (более 75 лет) и о пациентах с серьезной медицинской коморбидностью, деменцией или неврологическими проблемами (Flint, 1998; Roose and Suthers, 1998; Roose et al., 2004). В мета-анализе всех изученных антидепрессантов Tedeschini et al. (2011) обнаружили значительные расхождения между результатами исследований. Складывается впечатление, что у пациентов в возрасте 65 лет и старше антидепрессанты по эффективности незначительно превосходят плацебо, но они были эффективны в исследованиях, когда возрастной порог включения в исследование составлял 55 лет, особенно если оно охватывало пациентов в возрасте менее 65 лет. Авторы обсуждают возможные причины появления такого результата, в частности, влияние хронификации и использования пониженных доз препаратов. Показатели преждевременного выбывания из исследования не фиксировали статистических отличий от показателей выбывания на плацебо независимо от возраста (15 исследований с возрастом ≥ 55 лет, из них 6 исследований пациентов с возрастом ≥ 65 лет, причем из них лишь одно с возрастом пациентов ≥ 75 лет; при 59 исследованиях с возрастом пациентов < 65 лет; Tedeschini et al., 2011).

В сравнении с молодыми взрослыми у пожилых ответ на антидепрессивную терапию может быть замедлен (по крайней мере, это касается «старых» антидепрессантов (Katona, 1994), тогда как в отношении «более новых» антидепрессантов данные довольно противоречивы (Sackeim et al., 2005; Nelson et al., 2008).

Пациенты более старшего возраста дают повышенный уровень рецидивов в фазе продолжения лечения (Reynolds et al., 1996). В систематическом обзоре и мета-анализе на материале данных восьми рандомизированных контролируемых исследований Kok et al. (2011) установили, что продолжение терапии антидепрессантами после ремиссии у пожилых было эффективнее плацебо (NNT 3,6 (95 % CI 2,8–4,8) на этапе профилактики рецидива или повторного эпизода. Не обнаружено достоверных отличий в эффективности ТЦА и СИОЗС (NNT 2,9 против 4,2). Интересно, что показатель прекращения терапии по причине побочных эффектов был низким (4,1 %) в сравнении с аналогичными показателями у более молодых взрослых (около 7 %) и в исследованиях остойрой терапии (18–24 %) (Kok et al., 2011).

Что касается нежелательных эффектов, то наибольшую обеспокоенность у пожилых пациентов вызывали сердечно-сосудистые побочные эффекты. В исследовании пароксетина в сравнении с нортритином в лечении депрессивных пациентов с ишемической болезнью сердца, включая значительную часть пациентов в возрасте старше 60 лет, оба пре-

парата оказались в равной степени эффективны в лечении депрессии, но нортриптилин ассоциировался с достоверно повышенным показателем серьезных кардиологических побочных эффектов (Roose et al., 1998). Серьезной проблемой в пожилой популяции являются также антихолинергические побочные эффекты (например, когнитивные расстройства, запоры, задержка мочи).

В связи с отсутствием достоверных различий в терапевтической эффективности разных классов антидепрессантов выбор лекарственного препарата определяется главным образом путем сравнения профилей побочных эффектов. Интересно, что в популяционном когортном исследовании 54 038 пожилых пациентов с депрессией (в возрасте 65+), Coupland et al. (2011) обнаружили достоверные различия между разными классами антидепрессантов по показателям неблагоприятного исхода. У пациентов, получавших после постановки диагноза депрессии СИОЗС, уровень угроз для здоровья был выше, чем при применении ТЦА (в сопоставлении с отсутствием использования антидепрессанта), по параметрам смертности по всем причинам, инсультам / транзиторным ишемическим атакам (ТИА), переломам, судорожным припадкам и гипонатриемии. У пациентов, принимавших иные антидепрессанты (миртазапин, венлафаксин), уровень угроз по сравнению с ТЦА было выше по параметрам смертности по всем причинам, суицидальным попыткам, инсультам / ТИА, переломам и судорожным припадкам (но не по падениям и гипонатриемии). По большинству исходов наивысшие риски приходились на первые 4 недели в начале терапии и по ее окончании. Авторы обсуждают возможные объяснения, в том числе частое использование низких доз ТЦА (Coupland et al., 2011).

Данные о применении у пожилых пациентов новых антидепрессивных агентов (Katona et al., 2012) нуждаются в подкреплении.

Рекомендация ВФОБП:

Предположительно ДР в пожилом возрасте диагностируется и лечится в недостаточной степени; имеющиеся данные недостаточны, чтобы оценить терапевтическую эффективность антидепрессантов и пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Лечение пожилых пациентов в фазе продолженной терапии тоже оказалось эффективнее по сравнению с плацебо.

Уровень доказательности В
Категория доказательств общей эффективности – 3

Рекомендация ВФОБП:

Несмотря на недостаточность данных о точной эффективности антидепрессантов у пожилых, пожилой возраст сам по себе не должен выступать в роли ограничителя для полноценного использования всего спектра антидепрессивной терапии.

Основание: клинический консенсус

Рекомендация ВФОБП:

Пожилые пациенты более склонны к ортостатической гипотензии и более чувствительны к другим нежелательным событиям, например сердечно-сосудистым и антихолинергическим эффектам. Следовательно, СИОЗС и другие более новые антидепрессанты в целом предпочтительнее ТЦА. Вместе с тем необходимо учитывать в практической работе недавно опубликованные свидетельства повышенного риска нежелательных исходов на этих более новых антидепрессантах¹.

Пожилые пациенты обычно начинают терапию с более низких доз препаратов, чем молодые взрослые, но при этом может потребоваться титрация дозы для обеспечения эффективности. У пожилых людей по сравнению с более молодыми² при одинаковой дозе препарата его уровни в крови оказываются выше, что может потребовать адаптации дозы, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек и печени.

Основание: клинический консенсус

¹ Coupland et al. (2011);

² Anderson et al. (2000).

Cooper et al. (2011) выполнили систематический обзор данных, касающихся неадекватной терапии и терапевтически резистентных депрессий в пожилом возрасте. Они обнаружили лишь три рандомизированных исследования, в том числе одно плацебо-контролируемое (в частности, одно открытое, Kok et al., 2007: аугментация литием против фенелзина; одно слепое, Mazeh et al., 2007: венлафаксин против пароксетина; одно двойное слепое, Sunderland et al., 1994: селиджилин против плацебо) и десять открытых исследований без контроля. Аугментация литием была единственной стратегией, изученной в двух исследованиях. В целом половина пожилых пациентов ответили на добавление второго агента или на смену антидепрессанта (Cooper et al., 2011).

Клинические рекомендации по сопровождению депрессии у пациентов позднего возраста в условиях первичного звена помощи отражены у Baldwin et al. (2003).

4.3. Депрессия как следствие общего медицинского состояния

Причиной депрессивных симптомов или депрессивного эпизода могут стать самые разнообразные непсихиатрические медицинские состояния. Согласно DSM-IV, о «расстройстве настроения (депрессии) вследствие общего медицинского состояния» можно говорить в случае доминирования у человека выраженного и стойкого нарушения настроения (подавленное настроение), и если из медицинской истории, результатов физического обследования или данных лабораторных исследований следует, что его/ее нарушение является прямым физиологическим последствием общего медицинского состояния человека. Это следующие состояния:

- дегенеративные неврологические болезни (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Гентингтона);

- цереброваскулярные болезни (например, инсульт);
- другие неврологические болезни (например, эпилепсия, опухоли мозга);
- эндокринологические болезни (гипо- и гипертиреоз, гипо- и гипернадпочечниковый синдром, гипо- и гиперпаратиреоз, сахарный диабет);
- метаболические состояния (например, дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты);
- системные аутоиммунные болезни (например, красная волчанка);
- вирусные и иные инфекции (например, ВИЧ, гепатиты);
- определенные виды онкологии (например, рак поджелудочной железы, рак легких).

Частота появления депрессий при различных других заболеваниях (например, инфаркте миокарда, раке, сахарном диабете) составляет около 25 %, и достигает уровня 40–50 % у пациентов с неврологическими расстройствами. Большая частота развития депрессий может отмечаться у пациентов с медицинскими состояниями, напрямую затрагивающими ЦНС (например, 60 % у пациентов с болезнью Кушинга). Депрессии нередко характеризуются неблагоприятным исходом, и у пациентов часто отмечаются повышенная болезненность и смертность. В клинической практике нередко встречается ошибочная диагностика и неадекватное лечение депрессивного расстройства у людей с соматическими болезнями (Perez-Stable et al., 1990; Üstün and Sartorius, 1995). Основная стратегия в таких случаях – сначала лечить медицинское состояние, так как депрессия может быть нежелательным непосредственным эффектом болезни или ее терапии (АНСРР, 1993). Если депрессия упорно сохраняется, то показано лечение антидепрессантами. Однако в случаях очень тяжелой депрессии иногда следует начинать использование антидепрессантов уже во время лечения соматической болезни. Для пациентов с «реактивными» депрессиями вполне уместны будут дополнительные психотерапевтические интервенции.

Обзор 18 рандомизированных исследований, касающихся широкого спектра физических болезней, показал, что лечение антидепрессантами достоверно вызывало облегчение депрессии, по сравнению с плацебо или отсутствием терапии (Gill and Hatcher, 2000). Недостаток высококачественных исследований не позволяет рекомендовать какой-то из препаратов исходя из данных о терапевтической эффективности лечения депрессивных пациентов с сопутствующей соматической патологией. При выборе антидепрессантов и их дозировок следует учитывать профили побочных эффектов и фармакологического действия конкретного препарата, возраст пациента, предшествующий ответ на конкретный антидепрессант и потенциальные межлекарственные взаимодействия (АНСРР, 1993).

С этой точки зрения наиболее изученной представляется постинсультная депрессия. В плацебо-контролируемых исследованиях нортриптилин показал свое преимущество перед плацебо (Lipsey and Robinson, 1984; Robinson et al., 2000) и флуоксетином в лечении постинсультной депрессии (Robinson et al.,

2000). В 6-недельном исследовании после перенесенного инсульта циталопрам оказался эффективнее плацебо (Andersen et al., 1994).

Депрессивные симптомы часто встречаются при болезни Альцгеймера, но тяжелые депрессии при этом случаются не столь часто. На материале пожилых людей с депрессией и болезнью Альцгеймера было выполнено четыре плацебо-контролируемых исследования. Три из них показали эффективность кломипрамина, циталопрама и сертралина (Nyth et al., 1992; Petracca et al., 1996; Lyketsos et al., 2000). Исследованию с имипрамином не удалось показать подобное отличие между активным препаратом и плацебо (Teri et al., 1991). В сравнительном исследовании пароксетина и имипрамина оба оказались эффективны в лечении депрессии у пожилых пациентов с сопутствующей деменцией при отсутствии достоверных различий между группами (Katona et al., 1998). Равная эффективность установлена также в сравнительном исследовании циталопрама с миансеринем (Karlsson et al., 2000) и в другом исследовании, сравнивающим флуоксетин с амитриптилином (Taragano et al., 1997). В целом у депрессивных пациентов с сопутствующей деменцией показатель ответов на СИОЗС ниже, чем у депрессивных пациентов без деменции (обзор Enns et al., 2001).

Открытые исследования указывают на то, что антидепрессанты могут эффективно применяться в лечении депрессии при болезни Паркинсона (БП), и хотя в описаниях случаев была информация, что СИОЗС потенциально могут усугубить моторные симптомы БП, этот эффект не нашел подтверждения в небольшом количестве выполненных на настоящий момент открытых исследований (Zesiewicz et al., 1999). При БП с коморбидной депрессией в качестве первой линии терапии рекомендованы либо СИОЗС (сертралин, пароксетин), либо моклобемид (Allain et al., 2000). Вместе с тем сочетание СИОЗС с антипаркинсоником селеджилином повышает у пациентов риск развития серотонинового синдрома. Пожилым пациентам с БП не рекомендуются ТЦА, так как они могут вызвать бред и когнитивные расстройства (Allain et al., 2000).

В лечении депрессивных пациентов с коморбидными болезнями, принимающих непсихиатрические препараты, важно учитывать межлекарственные взаимодействия (табл. 6 оригинала, Kent, 2000).

Наиболее современный и подробный обзор и клинические рекомендации по депрессии в сочетании с хроническими проблемами психического здоровья разработаны британским Национальным институтом здоровья и клинического отличия (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2009).

4.4. Лечение в период беременности и грудного вскармливания

Несмотря на значительную частоту депрессии у женщин детородного возраста (риск на протяжении жизни составляет 10–25 %) и у беременных женщин (около 9 %), рекомендаций для пациенток и врачей пока очень немного. Употребление лекарств во время беременности сопряжено с тремя основными

рисками: 1) тератогенностью; 2) перинатальными синдромами (неонатальной токсичностью); 3) постнатальными поведенческими последствиями.

База данных о применении ТЦА велика, и в ней нет указаний на тератогенность и повышенный риск пери- и постнатальных поведенческих последствий (Nulman et al., 1997; Simon et al., 2002; Kallen, 2004; Davis et al., 2007; Pearson et al., 2007). Вместе с тем может потребоваться интенсивная помощь в связи с трудностями постнатальной адаптации у новорожденного.

Что касается СИОЗС, то самые полные базы данных для циталопрама и сертралина не содержат указаний на повышенный риск аномалий развития, внутриутробной смерти плода или тяжелых врожденных дефектов. Вопрос о некотором тератогенном риске поднимался для флуоксетина и пароксетина (повышенный риск сосудистых и сердечных аномалий развития) и, соответственно, во время беременности прием этих препаратов начинать не следует. Примерно треть младенцев, рожденных женщинами, принимавшими СИОЗС, особенно в последнем триместре беременности, демонстрируют паттерн симптомов, который носит название плохой адаптации новорожденных (включая тремор, пониженный мышечный тонус, слабый крик или его отсутствие, респираторный дистресс при исключении иных причин, гипогликемию, низкий показатель по шкале Апгар и/или судороги; Koren et al., 2005).

Для препаратов СИОЗСиН база данных очень невелика. Пока не было показано повышенного тератогенного риска, но при этом обсуждался вопрос о повышенном риске внутриутробной смерти плода (Tuccori et al., 2009; Nakhai-Pour et al., 2010). Похожая ситуация и с бупропионом: данных очень немного и свидетельств повышенной тератогенности пока не обнаружено.

По причине возможности развития гипертонического криза ингибиторы МАО во время беременности противопоказаны.

Использование антидепрессантов во время беременности оправдано во многих клинических ситуациях и должно основываться на тщательном взвешивании пренатальных рисков для ребенка, с одной стороны, и риска рецидива для матери в связи с прекращением приема лекарств, с другой стороны (т. е. речь идет о принятии решений исходя из рисков и пользы). В процесс принятия решений очень важно вовлекать партнера пациентки. В качестве альтернатив лечения следует рассматривать психотерапию и ЭСТ. Для пациентов с установленными рисками (например, плохой набор веса) рекомендован тщательный мониторинг и соответствующие интервенции.

После родов у многих женщин высок риск начала расстройства настроения или его нового эпизода. Преходящий 7–10-дневный депрессивный синдром, называемый «послеродовая хандра» (англ. postpartum blues), обычно не соответствует критериям депрессивного расстройства и не требует медикаментозного лечения (APA, 2000). Термин «послеродовая депрессия» относится к депрессивному эпизоду, который случается в первые четыре недели после родов. Исследования показывают устойчивую

заболеваемость депрессией в первые недели после родов у 10–15 % матерей (Hoffbrand et al., 2001). Для женщин с ДР в анамнезе риск послеродовой депрессии составляет 25–50 %. Поскольку многие женщины, нуждающиеся в антидепрессивной терапии, желают сами вскармливать своих младенцев, ряд исследований был направлен на выявление наиболее безопасных антидепрессантов для периода грудного вскармливания (Wisner et al., 1996; Burt et al., 2001; Hoffbrand et al., 2001). Чаще всего для этой цели применяли пароксетин, сертралин, флуоксетин, кломипрамин и нортриптилин (Stowe et al., 2000; Hendrick et al., 2001). Данные рандомизированного контролируемого исследования в общей практике (RESPOND) показывают, что вероятность улучшения через 4 недели после родов у женщин, принимавших антидепрессант (обычно СИОЗС), была в 2 раза выше, чем у женщин, получавших общую поддерживающую помощь (Sharp et al., 2010).

При использовании психотропного препарата мать должна ежедневно отслеживать изменения сна, паттернов кормления и поведения младенца. При наличии оснований для беспокойства мать должна поставить в известность врача.

В качестве стратегии первого выбора для беременных женщин, особенно в первом триместре беременности, следует рассматривать применение электросудорожной терапии (ЭСТ).

5. Подходы к персонализированной терапии

Систематическим недостатком существующих терапевтических рекомендаций является то, что они не учитывают индивидуальные различия в паттернах ответов пациентов на лечение. Индивидуализированная (персонализированная) терапия ориентирована на выбор среди различных вариантов такой терапии, которая была бы основана на индивидуальных предикторах ответа пациента. Несмотря на широкий спектр генетических исследований, посвященных описанию возможных предикторов ответа (особенно для антидепрессивной терапии), их результаты пока не могут быть в полной мере перенесены в клиническую практику. Чтобы назначить правильный препарат в правильной дозе, в правильный период времени и правильному пациенту, помимо регуляции генов необходимо учесть дополнительные вариации, обусловленные эпигенетическими механизмами, а также гено-средовыми взаимодействиями. В частности, в случаях отсутствия ответа или при частичном ответе на начальную антидепрессивную монотерапию выбор следующей стратегии основывается главным образом на крупномасштабных исследованиях гетерогенных выводов на базе биологических единиц и паттернов ответов. Прогностические и доказательно подкрепленные направления в клинических рекомендациях по лечению и в соответствующих алгоритмах выступают в роли ориентиров: они клинически значимы и помогают избежать неудачных для конкретного пациента попыток лечения. В настоящем разделе представлены некоторые примеры перспективных исходов в об-

ласти изучения предикторов, которые могут помочь в принятии индивидуальных решений, в зависимости от воспроизводимости результата и осуществимости в условиях практики.

В части прогнозирования эффекта специфических антидепрессантов исследования в основном сосредоточились на генах, связываемых с моноаминергической системой (Binder and Holsboer, 2006). Было показано, что отдельные генетические варианты, регулирующие сигнальную функцию серотонина, влияют на ответ на СИОЗС; генетические варианты, регулирующие сигнальную функцию норадреналина – на ответ на препараты ИОЗН, а генетические варианты гена, кодирующего глюкокортикоидный рецептор, ассоциированы с ответом на различные типы антидепрессантов (Uher et al., 2009). Однако это очень скромные эффекты, в дальнейшем модулированные эпигенетическими механизмами, а потому не пригодные на направляющую роль в принятии решения о выборе между различными антидепрессантами (Uher, 2011).

Аугментация литием вызывает ответ у 40–50 % пациентов с недостаточной эффективностью предшествующей терапии антидепрессантами. Вместе с тем поиски предикторов клинического ответа не привели в итоге ни к каким отчетливым результатам (Bschor et al., 2001). Лишь в одном исследовании показана ассоциация между полиморфизмом гена транспортера серотонина 5HTTLPR и ответом на аугментацию литием (Stamm et al., 2008). В этом исследовании у гомозиготных носителей короткого аллеля была достоверно повышена вероятность применения такой терапевтической стратегии по сравнению с носителями длинного аллеля. Поскольку короткий аллель также показывает ассоциацию со слабым ответом на СИОЗС, именно эта подгруппа могла бы получить ощутимую пользу от стратегии аугментации. Другой генетический полиморфизм, ассоциированный с ответом на аугментацию литием, – это – 50T/C SNP внутриклеточной серин-треонин-киназы гликоген синтаз киназы 3-бета (GSK3B; Adli et al., 2007). Было показано, что гетерозиготные и гомозиготные носители аллеля С в большей мере отвечают на аугментацию литием среди пациентов, не отвечавших на монотерапию антидепрессантами. GSK3B заметно экспрессируется во всех клеточных тканях и особенно в мозге (Woodgett, 1990). Литий прямым и опосредованным образом подавляет GSK3B; этот эффект в целом носит антиапоптотический (от термина «апоптоз») характер и ведет к активации факторов выживания-транскрипции клетки (например, CREB) (Gould et al., 2004; Chin et al., 2005; Yin et al., 2006).

Интересно, что биполярные пациенты с генотипом СС или СТ ранее показали более выраженный ответ на профилактику литием, чем гомозиготные носители генотипа ТТ (Benedetti et al., 2005).

Генетические полиморфизмы, ведущие к различным уровням ферментативной активности, известны для изоферментов 1A2, 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6 цитох-

рома P450. Для CYP 2D6, который метаболизирует самые разные антидепрессанты, рекомендованы дифференцированные дозы, так как это связано с последующими различиями в скорости метаболических процессов (например, медленный, нормальный, усиленный, сверхбыстрый) (Kirchheiner et al., 2004). Атипичный метаболизм (медленный или сверхбыстрый) выявляется примерно у 10 % белого населения, и он требует индивидуальной адаптации дозы с учетом того, может ли вещество использовать параллельный механизм метаболизации и является ли сам метаболит активным веществом. Вместе с тем, несмотря на рекомендацию исследовать генотип CYP 2D6 у нереспондеров с уровнями препарата в плазме за пределами терапевтического диапазона, в повседневной клинической практике этого пока не делается.

Генетический полиморфизм FKBP5, регулирующий активность белка-шаперона hsp90, который, в свою очередь, регулирует активность глюкокортикоидного рецептора (особенно для rs 1360780), ассоциирован с ответом на антидепрессанты, причем независимо от их класса (Binder et al., 2004; Kirchheiner et al., 2008). Гомозиготные носители аллеля (риска) быстрее отвечают на антидепрессанты и у них также отмечаются более частые депрессивные эпизоды по сравнению с лицами с иным генотипом, которым до появления ответа на препарат требуется на 10 дней больше.

P-гликопротеин (P-gp) действует в гемато-энцефалическом барьере как молекула-транспортер с функцией эффлюксного насоса, защищая мозг от разных препаратов и стероидов, и кодируется геном ABCB1 множественной лекарственной устойчивости. Показано, что варианты этого гена связаны с различиями в ответе на антидепрессанты, которые являются субстратом P-gp и соответственно напрямую влияют на их проникновение и биодоступность в мозге (Uhr et al., 2008). Субстратом P-gp являются в том числе амитриптилин, пароксетин, циталопрам и венлафаксин (но не мirtазапин и не флуоксетин).

Можно ожидать, что результаты полногеномных исследований расширят наше знание и подкрепят валидность наших данных о генетических предикторах. Успешная интеграция в комбинированную модель генетических предикторов, наряду с новыми данными о биомаркерах и нейровизуализации, может открыть путь для эффективной и клинически применимой персонализированной терапии депрессии.

6. Инновационные фармакологические подходы

Существует ряд новых подходов, которые в ближайшем будущем смогут пополнить существующий антидепрессивный арсенал, например, антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин) (Mathews et al., 2012) или мультимодальные серотонинергические агенты (например, LUAA 21004, Adell, 2010).

Список литературы размещен на сайте www.psypharma.ru