

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 3/2014

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

Заслуженный деятель науки РФ, профессор

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С. (Москва)
Александровский Ю.А. (Москва)
Барденштейн Л.М. (Москва)
Гаврилова С.И. (Москва)
Гамкредидзе Ш.А. (Тбилиси)
Гофман А.Г. (Москва)
Звартану Э.Э. (Санкт-Петербург)
Иванец Н.Н. (Москва)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)
Казакотцев Б.А. (Москва)
Карпов А.С. (Москва)
Кекелидзе З.И. (Москва)
Краснов В.Н. (Москва)
Малин Д.И. (Москва)
Незнамов Г.Г. (Москва)
Незнамов Н.Г. (Санкт-Петербург)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)
Сергеев И.И. (Москва)
Смудевич А.Б. (Москва)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)
Тиганов А.С. (Москва)
Цукарзи Э.Э. (Москва)

EDITORIAL BOARD

Avedisova A.S. (Moscow)
Alexandrovsky Y.A. (Moscow)
Bardenstein L.M. (Moscow)
Gavrilova S.I. (Moscow)
Gamkrelidze Sh.A. (Tbilisi)
Gofman A.G. (Moscow)
Zvartanu E.E. (St. Petersburg)
Ivanets N.N. (Moscow)
Ivanov M.V. (St. Petersburg)
Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Karpov A.S. (Moscow)
Kekelidze Z.I. (Moscow)
Krasnov V.N. (Moscow)
Malin D.I. (Moscow)
Neznamov G.G. (Moscow)
Neznamov N.G. (St. Petersburg)
Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)
Sergeev I.I. (Moscow)
Smulevich A.B. (Moscow)
Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Tiganov A.S. (Moscow)
Tsukarzi E.E. (Moscow)

РОО «Общество семейных консультантов и психотерапевтов»

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. Зак. № .

Отпечатано в ООО «Типография на Тульской»
г. Москва, ул. Амундсена, дом 3, корп. 1.

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Формализованная диагностика
биполярного аффективного расстройства
у больных с приступообразной шизофренией
и шизоаффективным расстройством

*Мосолов С.Н., Шафаренко А.А., Ушкалова А.В.,
Алфимов П.В., Костюкова Е.Г.* **2**

Метаболический синдром у больных
шизофренией (обзор литературы)

*Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я.,
Мосолов С.Н.* **8**

Актуальные тенденции
в терапии тревожных расстройств

*Ладыженский М.Я., Городничев А.В.,
Костюкова Е.Г.* **15**

ПРАКТИКА

Ведение больных шизофренией во время
беременности и в послеродовом периоде

Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А. **23**

Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством

Мосолов С.Н., Шафаренко А.А., Ушкалова А.В., Алфимов П.В., Костюкова А.Б.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. Цель настоящего поперечного клинико-диагностического исследования – выявление биполярного аффективного расстройства (БАР) в соответствии с критериями МКБ-10 среди стационарных больных, получивших диагноз «шизофрения параноидная с эпизодическим типом течения» (приступообразная шизофрения) или «шизоаффективное расстройство», имеющих признаки психомоторного возбуждения при госпитализации, с помощью стандартной диагностической процедуры на основе структурированного интервью M.I.N.I. В исследовании было включено 347 пациентов, из них 314 (90 %) наблюдались с текущим диагнозом «шизофрения параноидная с эпизодическим типом течения» (F20.01-0.3) и 33 (10 %) – с шизоаффективным расстройством (F25). В соответствии с критериями МКБ-10, в исследуемой популяции у 40,3 % больных можно было установить диагноз БАР. При оценке диагностических групп были выявлены различия в шкале PSP и в частоте применения нормотимиков и холинолитиков на протяжении трех месяцев в течение года. Так, средний общий балл по шкале PSP в группе БАР составил $52,6 \pm 19,4$, в группе шизофрении – $41,0 \pm 16,3$ ($p = 0,006$). В группе стабилизаторов настроения (соли лития, вальпроат, карбамазепин) при БАР было зафиксировано 27,3 % назначений, при шизофрении – 6,7 % ($p = 0,0001$). Антихолинергические препараты чаще назначались в группе шизофрении, чем в группе БАР, – 12,8 и 5,1 % соответственно ($p = 0,015$). Дифференциальная диагностика маниакально-бредовых состояний при БАР и шизофрении в соответствии с критериями МКБ-10 представляет определенные трудности, но является важной клинической задачей, поскольку определяет выбор различных терапевтических стратегий. Использование формализованного подхода с четким соблюдением диагностических указаний может улучшить выявление БАР и повлиять на своевременный выбор адекватной терапевтической тактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, шизофрения, дифференциальная диагностика.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Трудности диагностики и клинического разграничения аффективных психозов, шизоаффективных психозов и аффективно-бредовых состояний при шизофрении неоднократно отмечались как зарубежными, так и российскими авторами [2, 5, 11, 13, 15, 28]. «Мы сталкиваемся с заколдованными психиатрическими понятиями и терминами, с помощью которых то или иное заболевание – а в большинстве случаев оно теперь оказывается «шизофренией» – определяют и характеризуют», – писал К. Леонгард в 1962 г. [27]. Несмотря на значительный рост числа публикаций и исследований в зарубежной литературе, в России исследования мании удивительно малочисленны. В первую очередь, бросается в глаза почти полное отсутствие современных эпидемиологических работ в нашей стране. Так, в предыдущих работах Е.В. Паничевой [12] заболеваемость населения аффективными состояниями (МДП) составила 0,45–0,49 на 1000 и 0,53 – по данным Н.А. Корнетова [3], а в работе Б.С. Беляева [1] распространенность «биполярного психоза с преобладанием маний» считалась равной 0,05 на 1000 населения. По данным работы «О распространенности психических расстройств в населении Российской Федерации в 2011 г.» [16], число пациентов с установленным диагнозом «биполярное расстройство» составило 0,089 в 2010 г. и 0,09 в 2011 г. на 1000 населения, что в десятки раз меньше данных зарубежных исследований [19, 25, 35]. Несмотря на наличие современных, в том числе принятых в нашей стране (МКБ-10) операциональных диагностических критериев, практикующие врачи продолжают испытывать трудности при верификации маниакально-бредовых состояний [10, 18, 20, 22, 23, 30, 36]. Постановка правильного диагноза зачастую

неоправданно задерживается, и с момента появления первых симптомов до постановки диагноза БАР проходит в среднем от 4 до 10 лет [24, 29]. Наиболее часто вместо диагноза БАР ставят диагноз шизофрении, шизоаффективного расстройства, рекуррентной депрессии, алкогольной зависимости и тревожного расстройства [34].

В настоящее время в России все больше внимания в психиатрической практике уделяется гипердиагностике шизофрении, которая расширяется, в частности, за счет расстройств аффективного спектра. Такая ситуация объясняется отчасти тем, что в нашей стране, несмотря на официальное введение МКБ-10 в 1999 г., практикующие врачи до настоящего времени продолжают применять версию этого руководства, адаптированную для России. В ней наряду с критериями МКБ-10 используются диагностические указания, которые применялись в адаптированной для СССР версии МКБ-9. Очевидно, что МКБ-10 по сравнению с используемой ранее в России МКБ-9 существенно ограничивает возможность постановки диагноза шизофрении в случаях, когда течение заболевания характеризуется эпизодическим развитием аффективных расстройств в сочетании с психотической симптоматикой. Так, в соответствии с критериями МКБ-10, рекуррентная и шубообразная шизофрения (по МКБ-9) попадают в диагностическую рубрику шизоаффективного расстройства, циркулярная, в зависимости от структуры синдрома (преобладание аффективной или галлюциаторно-бредовой симптоматики), может рассматриваться либо в рамках БАР, либо в рамках шизоаффективного расстройства [4, 8]. Ошибки в диагнозе приводят к необоснованным назначениям психотропных пре-

паратов (антидепрессантов, типичных нейролептиков и их депонированных форм), что влечет за собой увеличение числа аффективных фаз, утяжеление их течения, возникновение побочных эффектов неадекватной терапии, повышенный риск суицидальных и аутоагрессивных действий, что, в свою очередь, снижает качество жизни, уровень социального и семейного функционирования, увеличивая процент инвалидизации данных пациентов [6, 9, 21].

Цель настоящего поперечного клинико-диагностического исследования – выявление биполярного аффективного расстройства (БАР) в соответствии с критериями МКБ-10 среди стационарных больных, получивших диагноз «шизофрения параноидная с эпизодическим типом течения» (приступообразная шизофрения) или «шизоаффективное расстройство», имеющих признаки психомоторного возбуждения при госпитализации, с помощью стандартной диагностической процедуры на основе структурированного интервью M.I.N.I.

Методика исследования

В исследование, проводившееся в период с 2012 по 2014 г., включались пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, проходящие стационарное лечение в Московском НИИ психиатрии и ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина с диагнозом по МКБ-10 «шизофрения параноидная с эпизодическим типом течения» (F20.01-0.3) (параноидная шизофрения) или «шизоаффективное расстройство» (F25) с наличием при поступлении в стационар признаков психомоторного возбуждения с длительностью основного заболевания 3 года и более, имеющие в анамнезе по крайней мере два эпизода заболевания. Критериями исключения были непрерывно текущая форма параноидной шизофрении, шизофрения других типов, шизотипическое расстройство, текущий диагноз БАР, аффективная патология органической природы или вследствие интоксикации.

Вся информация и данные, необходимые для исследования, собирались в течение одного визита. Во время визита проводился сбор социально-демографических и клинических данных путем опроса пациента и анализа медицинской документации. Изучалась история психического заболевания: возраст начала заболевания, возраст появления первых симптомов, возраст постановки первого диагноза, возраст установления актуального диагноза, число случаев госпитализации по поводу психического заболевания, психотерапия на протяжении последнего года, длительность эпизода, курение, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, сопутствующие соматические заболевания и патологические состояния. Верификация диагноза проводилась врачом-исследователем с помощью русскоязычной версии стандартизированного структурированного интервью M.I.N.I. [33]. Социальное функционирование больных оценивалось по шкале личного и социального функционирования PSP [31]. С помощью шкалы PSP оценивается степень затруднений в четырех основных областях социального функционирования: социально полезная деятельность, отношения с близкими и прочие социальные отношения, самообслуживание, а также беспокоящее (т. е. нарушающее спокойствие окружающих) и агрессивное поведение.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (версия 9.0). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05. Количественные показатели анализировались с помощью критерия Стьюдента, данные представлялись в виде среднего арифметического и среднего квадратичного отклонения (SD). Для сравнения бинарных показателей использовали критерий сопряженности Пирсона χ^2 , а в случае, когда ожидаемая частота составляла менее 5, – критерий Фишера. Для анализа многомерных таблиц сопряженности использовали критерий χ^2 с последующим анализом статистической значимости разности процентов по таблицам сопряженности (программа Medcalc 9.0).

Характеристика материала

В исследование было включено 347 пациентов, из них 314 (90 %) наблюдались с текущим диагнозом шизофрении параноидной с эпизодическим типом течения (F20.01-0.3) и 33 (10 %) – с шизоаффективным расстройством (F25).

После верификации исходного врачебного диагноза пациенты были распределены в две диагностические группы: БАР и шизофрения. Основные результаты верификации первичного врачебного диагноза по структурированному интервью M.I.N.I. представлены в табл. 1, из которой следует, что в соответствии с критериями МКБ-10 в исследуемой популяции у 40,3 % больных можно было установить диагноз БАР. При этом БАР было диагностировано в 37,3 % случаев первичного диагноза «шизофрения параноидная с эпизодическим типом течения» (у 62,7 % больных диагноз шизофрении был подтвержден), а в группе первичного диагноза «шизоаффективное расстройство» 70 % пациентов соответствовали диагностическим критериям БАР, тогда как у 30 % больных диагноз «шизоаффективное расстройство» был подтвержден.

Сравнение диагностических групп по основным клинико-демографическим показателям обнаружало, что среди больных БАР было статистически достоверно больше лиц, получивших высшее образование, также на момент исследования около 40 % имели занятость на работе, половина из них работали по специальности, тогда как среди пациентов с диагнозом «шизофрения» четверть пациентов не работали, не учились и находились на иждивении, 36 % пациентов ни разу не вступали в брак. Среди больных

Таблица 1. Распределение пациентов по группам после верификации диагноза по опроснику M.I.N.I.

Диагноз включения	M.I.N.I. МКБ-10	
	БАР	Шизофрения
Шизофрения параноидная с эпизодическим течением (314)	117 (37,3 %)	197 (62,7 %)
Шизоаффективное расстройство (33)	23 (69,7 %)	10 (30,3 %)
<i>Всего</i> (347)	140 (40,3 %)	207 (59,7 %)

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики больных

Социодемографические показатели	БАР (N = 140)	Шизофрения (N = 207)	χ^2	p
Пол (М/Ж)	62/78 (44,3 % / 55,7 %)	91/116 (44 % / 56 %)	–	–
Возраст	39,1 ± 10,6	40,5 ± 12,2		
Образование:				
• незаконченное среднее	5 (3,6 %)	14 (6,8 %)	1,5	0,2
• среднее	27 (19,3 %)	63 (30,4 %)	3,2	0,07
• среднее специальное	46 (32,9 %)	82 (39,6 %)	0,76	0,38
• высшее	61 (43,5 %)	47 (22,7 %)	8,7	0,003
• имеет ученую степень	1 (0,7 %)	1 (0,5 %)	0,08	0,78
Профессиональный статус:				
• учится	7 (5 %)	5 (2,4 %)	1,6	0,2
• работает по специальности	26 (18,6 %)	13 (6,3 %)	9,9	0,0016
• работает не по специальности	33 (23,6 %)	16 (7,7 %)	12,7	0,0004
• ведет домашнее хозяйство	5 (3,6 %)	14 (6,8 %)	1,48	0,22
• не работает и не учится	20 (14,3 %)	51 (24,6 %)	3,69	0,05
• инвалид	74 (52,9 %)	136 (65,7 %)	1,44	0,23
• пенсионер	3 (2,1 %)	6 (2,9 %)	0,18	0,66
• иждивенец	2 (1,4 %)	12 (5,8 %)	3,83	0,05
Семейное положение:				
• женат/замужем	37 (26,4 %)	44 (21,2 %)	0,77	0,38
• гражданский брак	15 (10,7 %)	21 (10,1 %)	0,02	0,87
• не женат/не замужем	39 (27,9 %)	78 (37,7 %)	1,81	0,17
• разведен	42 (30 %)	56 (27,1 %)	0,19	0,65
• вдовец	7 (5 %)	8 (3,9 %)	0,23	0,62
Число браков:				
0	32 (22,9 %)	75 (36,3 %)	3,78	0,05
1	73 (52,1 %)	82 (39,6 %)	1,99	0,15
2	18 (12,9 %)	33 (15,9 %)	0,47	0,49
3	15 (10,7 %)	10 (4,8 %)	3,7	0,05
4	1 (0,7 %)	6 (2,9 %)	1,94	0,16
5	1 (0,7 %)	1 (0,5 %)	0,08	0,78
Число браков в течение жизни	Ср.: 1,2 ± 1,0	Ср.: 1,0 ± 1,0		0,42
Курение:				
• курят	85 (60,7 %)	138 (66,7 %)	0,28	0,59
• бросили	23 (16,4 %)	38 (18,4 %)	0,15	0,69
• никогда не курили	31 (22,1 %)	31 (15,0 %)	2,01	0,15
• неизвестно	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1,47	0,22
Потребление алкоголя:				
• не употребляли	63 (45 %)	94 (45,4 %)	0,002	0,96
• эпизодическое употребление	69 (49,3 %)	91 (44,0 %)	0,35	0,55
• бытовое пьянство	5 (3,6 %)	9 (4,3 %)	0,12	0,72
• алкоголизм	3 (2,1 %)	15 (7,3 %)	4,03	0,044

Таблица 3. Некоторые параметры течения заболевания при БАР и шизофрении

Параметр	БАР	Шизофрения	p
Возраст начала заболевания	24,9 ± 7,4	26,6 ± 9,8	0,11
Возраст появления первых симптомов	24,7 ± 7,5	26,2 ± 9,7	0,15
Возраст установления первого диагноза	25,9 ± 7,4	27,1 ± 9,6	0,24
Число госпитализаций	7,4 ± 5,1	6,7 ± 4,3	0,24

шизофренией было больше пациентов, страдающих алкоголизмом (7 %), чем в группе БАР (2 %) (табл. 2).

В группах БАР I и шизофрении возраст начала заболевания, возраст появления манифестных симптомов заболевания, число госпитализаций на протяжении жизни существенно не различались (табл. 3).

Наиболее распространенными коморбидными расстройствами в группе БАР были расстройства тревожного спектра, такие как паническое расстройство и агорафобия – 7 и 9 % соответственно, а в группе шизофрении преобладали пациенты с алкогольной зависимостью – 11 %, однако злоупотребление алкоголем в настоящее время было одинаково в обеих группах и составило 13 %.

Шкала личного и социального функционирования (PSP)

Средний общий балл по шкале PSP в группе БАР составил $52,6 \pm 19,4$, что соответствует умеренным затруднениям в основных социальных сферах (небольшое число друзей, конфликты с ровесниками и коллегами по работе), в группе шизофрении – $41,0 \pm 16,3$, что соответствует серьезным нарушениям социального функционирования (полное отсутствие друзей, неспособность сохранения рабочего места, поддержания места проживания (дома, квартиры, комнаты) в хорошем состоянии ($p = 0,006$). У большинства пациентов с БАР отсутствовали или были слабо выражены нарушения в социально полезной деятельности, включая работу и учебу ($p = 0,036$), в отношениях с близкими ($p = 0,034$) и не было нарушений в самообслуживании ($p = 0,00001$), тогда как у больных шизофренией имелись сильные нарушения во всех трех видах функционирования ($p = 0,0002; 0,001; 0,0002$). По фрагменту «агрессивное поведение» различий не было выявлено ни по одному элементу. Данные результаты позволяют сделать вывод о более высоком уровне социального функционирования пациентов с БАР по сравнению с пациентами с диагнозом шизофрении.

Фармакотерапия

При оценке фармакотерапии, которую пациенты получали в качестве поддерживающей не менее трех месяцев подряд в течение года, предшествующего госпитализации, было выявлено, что в обеих группах треть пациентов получала классические нейролептики: 36,4 % в группе БАР и 38,3 % в группе шизофрении ($p = 0,84$), атипичные антипсихотики чаще назначались при шизофрении, чем при БАР, – 28 и 21 % ($p = 0,2$). Статистически значимые различия были получены в частоте применения нормотимиков и холинолитиков. В группе стабилизаторов настроения (соли лития, вальпроат, карбамазепин) при БАР было зафиксировано 27,3 % назначений, при шизофрении – 6,7 % ($p = 0,0001$). Антихолинергические препараты чаще назначались в группе шизофрении, чем в группе БАР – 12,8 и 5,1 % соответственно ($p = 0,015$). Другими словами, практикующие врачи, несмотря на отсутствие диагноза БАР и, следовательно, формальных показаний к проведению нормотимической терапии, все же в 30 % случаев назначали адекватную терапию. Наиболее часто применяемые препараты в зависимости от диагноза по M.I.N.I. представлены в табл. 4.

По количеству одновременно назначаемых препаратов одному пациенту различий выявлено не было. Так, 30 % пациентов в обеих группах вообще не получали поддерживающую фармакотерапию, один препарат принимали 25 % пациентов, два препарата – 26 %, три препарата и более – около 15 % пациентов в обеих группах.

Обсуждение результатов

В поперечном неинтервенционном диагностическом исследовании был показан высокий уровень распространенности БАР у больных, наблюдающихся с диагнозом «шизофрения параноидная с эпизодическим типом течения» (приступообразная шизоф-

Таблица 4. Десять наиболее часто применяемых препаратов в зависимости от диагноза по M.I.N.I.

БАР	Количество	Шизофрения	Количество
Вальпроат	24 (14 %)	Галоперидол	59 (21,5 %)
Галоперидол	24 (14 %)	Тригексифенидил	36 (13,1 %)
Карбамазепин	16 (9,4 %)	Рисперидон	26 (9,5 %)
Литий	11 (6,4 %)	Клозапин	19 (6,9 %)
Тригексифенидил	9 (5,3 %)	Карбамазепин	13 (4,7 %)
Арипипразол	8 (4,7 %)	Трифлуоперазин	10 (3,6 %)
Кветиапин	8 (4,7 %)	Кветиапин	9 (3,3 %)
Флуфеназин	8 (4,7 %)	Вальпроат	9 (3,3 %)
Клозапин	7 (4,1 %)	Амитриптилин	9 (3,3 %)
Зуклопентиксол	6 (3,5 %)	Феназепам	8 (2,9 %)

рения) или «шизоаффективное расстройство». Основной целью исследования являлась верификация первичного врачебного диагноза в соответствии с классификацией МКБ-10 по структурированному диагностическому интервью M.I.N.I. По результатам исследования из 347 пациентов с диагнозом «шизофрения и шизоаффективное расстройство» у 140 (40,3 %) диагноз был изменен на БАР, а у 207 (59,7 %) пациентов был подтвержден диагноз параноидной шизофрении с эпизодическим течением. Доля измененного диагноза среди пациентов с первичным диагнозом «шизоаффективное расстройство» была выше, чем у пациентов с диагнозом «шизофрения», и составила 70 и 37 % соответственно.

Проблема заключается в том, что при постановке диагноза врачи основываются на своем прошлом опыте и личных суждениях, прототипах, иногда подходу к сбору анамнестических сведений и опросу пациента бессистемно. Такой эвристический подход удобно применять в рутинной практике, так как он позволяет быстрее ставить диагнозы на основании даже неполной информации о картине заболевания, однако он приводит к систематическим ошибкам в диагностике. В зарубежных исследованиях было выявлено, что клиницисты фокусируются на тех симптомах заболевания, которые кажутся им центральными, например, на наличии у пациента галлюцинаций или симптомов первого ранга по Шнайдеру. Вместе с тем еще в работе Pore, Lipinski [32] было показано, что у 20–50 % пациентов с БАР имеются такие симптомы. При этом игнорируются такие важные симптомы, как повышение настроения, идеаторное и психомоторное возбуждение, прилив энергии, снижение потребности во сне, которые необходимо учитывать для исключения диагноза БАР [6, 7, 26, 30]. Другими словами, врачи традиционно следуют известному примату диагностики психотических расстройств над аффективными в соответствии с правилом иерархии диагностических уровней поражения психической деятельности по К. Ясперсу [17] и А.В. Снежневскому [14, 15]. Вместе с тем в МКБ-10 это правило было изменено, и наличие в рамках аффективной фазы (т. е. при соответствии операциональным диагностическим критериям маниакального, депрессивного или смешанного эпизода) галлюцинаторно-бредо-

вой симптоматики и других симптомов первого ранга К. Шнайдера не имеет решающего диагностического значения, если эта симптоматика не предшествовала развитию аффективных симптомов и не персистировала после их редукции. Помимо сложности дифференциальной диагностики отмечаются также случаи постановки более «тяжелого» диагноза по социальным соображениям, в частности, для обретения права на получение льгот, бесплатных лекарственных препаратов, назначаемых при длительной терапии БАР. Об этом косвенно свидетельствует и более частое использование у таких больных нормотимических средств.

В нашем исследовании было обнаружено, что время от начала заболевания до установления правильного диагноза БАР составляет около 15 лет, что соответствует данным зарубежных исследований, сообщающих о длительном периоде до постановки подтвержденного диагноза БАР [24, 29]. Данное обстоятельство можно объяснить тем, что у практикующих врачей дифференциальная диагностика шизофрении и БАР с индексным маниакально-бредовым эпизодом вызывает значительные затруднения. Между тем в соответствии с МКБ-10 в случаях, когда симптоматика отвечает критериям аффективного эпизода (маниакального F30.2) диагноз шизофрении может быть поставлен только в тех случаях, когда критерии шизофрении F20 G1 и G2 выявляются до развития расстройств настроения. По DSM IV в аналогичной клинической ситуации диагноз шизофрении правомерен либо в случае, когда аффективные симптомы развиваются позднее, чем симптоматика острой фазы шизофрении, либо когда они появляются в период острой фазы и их продолжительность не превышает длительности острой фазы или длительности резидуального периода после приступа шизофрении.

Критерии МКБ-10 и DSM IV позволяют также разграничить шизоаффективное расстройство аффективную фазу БАР с психотическими чертами. В американской классификации для постановки диагноза «шизоаффективное расстройство» предполагается сосуществование симптомов шизофрении и расстройств настроения с персистированием психотической симптоматики в течение не менее двух недель после исчезновения аффективных симптомов. В отличие от МКБ-10, временной критерий, использованный в DSM IV, позволяет четко отграничить шизоаффективное расстройство от эпизода БАР с психотическими симптомами. По МКБ-10 допускается выделение двух подтипов шизоаффективного расстройства: F25x0 – только одновременное развитие шизофренической и аффективной симптоматики, и F25x1 – одновременное развитие шизофренических и аффективных симптомов с последующим сохранением шизофренической симптоматики вне периодов аффективной симптоматики. Основным дифференциально-диагностическим признаком шизоаффективного расстройства и острого аффективного эпизода с неконгруентной психотической симптоматикой в структуре БАР является содержание бреда, которое не должно соответствовать критериям, перечисленным для шизофрении, т. е. при БАР бред не должен являться совершенно невероятным по содержанию или культурально неадекватным, а вербальные галлюцинации не должны иметь комментирующего характера.

В нашем исследовании было показано, что пациенты с БАР и шизофренией различаются по ряду социально-демографических и клинических показателей, а также по уровню социального функционирования. Так, при анализе социально-демографических показателей было отмечено, что 43,5 % пациентов с диагнозом БАР имели высшее образование, около половины всех пациентов (46 %) работали или учились, а 20 % работали по специальности, среди пациентов с диагнозом «шизофрения» количество работающих или учащихся пациентов составило всего 16 %, а число пациентов, находящихся на инвалидности, достигало 66 %. Необходимо отметить высокий уровень инвалидизации и среди контингента пациентов с БАР (53 %), несмотря на их в целом более высокий уровень адаптации в семье и на работе. При оценке социального функционирования по шкале PSP нарушения в социально-полезной деятельности, включая работу и учебу, в отношениях с близкими и прочих социальных отношениях, нарушения в самообслуживании в группе БАР были слабыми или отсутствовали вовсе, тогда как в группе больных шизофренией имелись выраженные нарушения во всех сферах социального функционирования.

Назначение стабилизаторов настроения в отсутствие установленного диагноза БАР можно объяснить тем, что у большинства больных шизофренией и шизоаффективным расстройством они применялись с целью купирования маниакально-бредовых состояний в комбинации с нейролептиками. Вместе с тем применение стабилизаторов настроения более трех месяцев у 30 % больных позволяет считать, что у части из них препараты назначались как нормотимические средства с целью профилактики рецидивов. Другими словами, врачи де-факто признавали наличие диагноза БАР. Также стоит отметить большой процент пациентов (30 %), в том числе с верифицированным диагнозом шизофрении, не получающих какой-либо поддерживающей терапии. Среди пациентов с верифицированным диагнозом БАР большое число больных получало классические нейролептики, в том числе в виде пролонгированной лекарственной формы, что существенно повышает риск развития у этих больных хронических экстрапирамидных расстройств. Косвенно это подтверждается частым назначением корректоров нейролептической терапии.

Таким образом, дифференциальная диагностика маниакально-бредовых состояний при БАР и шизофрении в соответствии с критериями МКБ-10 представляет определенную трудность, но является важной клинической задачей, поскольку определяет выбор различных терапевтических стратегий. Зарубежные авторы предлагают применять формализованный подход с использованием валидизированных психометрических шкал, структурированных диагностических интервью и специальных операциональных критериев, выявляющих больных с расстройством биполярного спектра. При этом наличие очерченного маниакального аффекта снижает диагностическую ценность галлюцинаторно-бредовой симптоматики и делает возможным постановку диагноза шизофрении только в случае персистирования психотической симптоматики вне периода измененного аффекта. В свою очередь, многие российские авторы придерживаются мнения о необходимости опираться на психопатологические критерии и ориентироваться на характер бредообразования, например, на

наличие острого чувственного бреда, психических автоматизмов и т. п. При таком подходе установить правильный диагноз часто возможно только при ка- талитическом наблюдении за больным.

Вместе с тем своевременное выявление БАР и правильная постановка диагноза определяют вы- бор адекватной лекарственной терапии и дальней- шую тактику ведения таких пациентов. В таких случаях

помимо нейролептической фармакотерапии необ- ходимо подключать препараты нормотимического действия, что позволит стабилизировать состояние пациента, подобрать эффективную противореци- дивную терапию, избежать нежелательных побочных эффектов нейролептической терапии и, в конечном счете, обеспечить более высокий уровень социаль- ной адаптации этого контингента больных.

Список литературы

1. Беляев Б.С. Клиническая дифференциация и систематика эндогенных аффектив- ных психозов // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1991. – Т. 91, № 1. – С. 51–55.
2. Гиляровский В.А. Психиатрия: клинические лекции. – М.: Медгиз, 1942. – 403 с.
3. Корнетов Н.А. Депрессивные расстройства – диагностические «невидимки» в пси- хиатрической и общей медицинской практике // Социальная и клиническая пси- хиатрия. – 1999. – Т. 9, вып. 3. – С. 85–90.
4. Костоюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная диагностика и терапия биполярного аффективного расстройства: от доказательных научных исследований к клиниче- ской практике // Биологические методы терапии психических расстройств (До- казательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 491–528.
5. Крепелин Э. Введение в психиатрическую клинику / Пер. нем. под ред. П.Б. Ган- нушкина. – М.: Наркомздрав, 1923. – С. 15–25.
6. Мосолов С.Н. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и лечение. – М.: Медпресс, 2008. – 383 с.
7. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (Доказа- тельная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1076 с.
8. Мосолов С.Н. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике / Под ред. С.Н. Мосолова, А.М. Вейна. – Санкт-Петербург, 1994.
9. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, класси- фикации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение отечественного и за- рубежного подходов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
10. Мучник П.Ю., Снедков Е.В. Типичные врачебные ошибки в дифференциальной ди- агностике эндогенных психозов // Обзорные психиатрии и медицинской психо- логии. – 2013. – № 2. – С. 32–36.
11. Нуплер Ю.Л., Михайленко И.Н. Аффективные психозы. – Л.: Медицина, 1988. – С. 263.
12. Паничева Е.В. Популяционное исследование периодических эндогенных психозов (демографические данные и сравнительная характеристика течения) // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1982. – Т. 82, № 4. – С. 557–564.
13. Попадюполус Т.Ф. Острые эндогенные заболевания. – М.: Медицина, 1975. – С. 192.
14. Снежневский А.В. Симптоматология и нозология // Шизофрения: клиника, пато- генез / Под общ. ред. А.В. Снежневского. – М., 1969. – С. 5–28.
15. Снежневский А.В. Шизофрения: Мультидисциплинарное исследование. – М.: Ме- дицина, 1972. – 399 с.
16. Творогова Н.А., Николаева Т.А. Справка о распространенности психических расстройств в населении Российской Федерации в 2011 г. // Психическое здоровье. – 2013. – № 6. – С. 14–37.
17. Ясперс К. Общая психопатология: пер. с нем. – М.: Практика, 1997. – С. 129–145.
18. Allilaire J. Diagnosis of bipolar disorder and rational of early treatment // Bull Acad Natl Med. – 2010. – Vol. 194, No 9. – P. 1695–1703.
19. Angst J., Gamma A., Benazzi F. et al. Diagnostic issues in bipolar disorder // Europ. Neuropsychopharm. – 2003. – Vol. 13. – P. 43–45.
20. Cheniaux E., Landeira-Fernandez J., Versiani M. The diagnoses of schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder and unipolar depression: interrater reliability and congruence between DSM-IV and ICD-10 // Psychopathology. – 2009. – No 42. – P. 293–298.
21. Dunner D.L. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder // Bipolar Disord. – 2003. – Vol. 5, No 6. – P. 456–463.
22. Fennig S., Craig T., Tanenberg-Karant M., Bromet E. Six-month stability of psychiatric diagnoses in first-admission patients with psychosis // Am J Psychiatry. – 1994. – Vol. 151 (10). – P. 1200–1208.
23. Gonzalez-Pinto A., Gutierrez M., Mosquera F. et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms // J Affect Disord. – 1998. – Vol. 50. – P. 41–44.
24. Hirschfeld R.M., Lewis L., Vernik L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 161–174.
25. Kessler R.C., Rubinow D.R., Holmes C. et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey // Psychol Med. – 1997. – Vol. 27, No 5. – P. 1079–1089.
26. Kim N., Ahn W. Clinical psychologists' theory-based representations of mental disorders predict their diagnostic reasoning and memory // J Exp Psychol. – 2002. – No 131. – P. 451–476.
27. Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen. – Berlin: Akademie-Verlag, 1968. – 415 s.
28. Leonhard K. Die cycloiden meist als Schizophrenien verkannten Psychosen // Psychiatr Neurol Psychol. – 1957. – Bd. 12. – P. 359–365.
29. Lish J.D., Dime-Meenan S., Whybrow P.C. et al. The National Depressive and Manic- depressive Association (DMDA) survey of bipolar members // J Affect Disord. – 1994. – Vol. 31, No 4. – P. 281–294.
30. Meyer F., Meyer T. The misdiagnosis of bipolar disorder as a psychotic disorder: Some of its causes and their influence on therapy // J Affect Disord. – 2009. – Vol. 112. – P. 174–183.
31. Morosini L., Magliano L., Brambilla L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – Vol. 101, No 4. – P. 323–329.
32. Pope H., Lipinski J. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of 'schizophrenic' symptoms in the light of current research // Arch Gen Psychiatry. – 1978. – No 35 (7). – P. 811–828.
33. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Harnett-Sheehan K. et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview // J Clin Psychiatry. – 1998. – Vol. 59, Suppl. 20. – P. 22–33.
34. Siwek M., Dudek D., Rybakowski J., Lojko D., Pawlowski T., Kiejna A. Mood Disorder Questionnaire-characteristic and indications // Psychiatr Pol. – 2009. – No 43 (3). – P. 287–299.
35. Weissman M., Bland R., Canino G. et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // JAMA. – 1996. – Vol. 276. – P. 293–299.
36. Wolkenstein L., Bruchmüller K., Schmid P., Meyer T. Misdiagnosing bipolar disorder—do clinicians show heuristic biases? // J Affect Disord. – 2011. – Vol. 130. – P. 405–412.

Misdiagnosis of Bipolar I Disorder among patients with the diagnoses of paranoid schizophrenia and schizoaffective disorder in Russian Federation

Mosolov S.N., Shafarenko A.A., Ushkalova A.V., Alfimov P.V., Kostyukova A.B.

Moscow Research Institute of Psychiatry Minzdrava Rossii

SUMMARY. The objective of this cross-sectional, clinical-diagnostic study was to detect Bipolar Affective Disorder (BAD) in accordance with the ICD-10 criteria in the population of inpatients with Paranoid Schizophrenia of episodic type ("Paroxysmal Schizophrenia"), or "Schizoaffective Disorder", having signs of psychomotor agitation at admission, using standard diagnostic procedure based on M. I. N. I structured interview. The total number of subjects enrolled in the study was 347, including 314 (90 %) patients having current diagnosis "Paranoid Schizophrenia of episodic type" and 33 patients (10 %) with Schizoaffective disorder (F25). According to ICD-10 criteria, in 40,3 % of the subjects population BAD could be diagnosed. Evaluation of the diagnostic groups showed differences in PSP scale and in the frequency of mood stabilizers and anti-cholinergic drugs usage. Average score on PSP scale was $52,6 \pm 19,4$ in BAD group and $41,0 \pm 16,3$ in Schizophrenia group ($p = 0,006$). In the mood stabilizers group (which included lithium, valproate, CRBM) 27,3 % of prescriptions were registered in the BAD group and 6,7 % in the Schizophrenia group ($p = 0,0001$). Anticholinergic drugs were more often prescribed in Schizophrenia group than in the BAD group – 12,8 % and 5,1 % respectively ($p = 0,015$). Differential diagnostics of manic-delusional states associated with BAD or Schizophrenia in accordance with ICD-10 criteria is quite challenging, however it is an important clinical target, as it determines the scope of different therapeutic strategies. Using formalized approach along with high compliance with diagnostic requirements can help improve BAD detection and lead to timely selection of treatment strategy.

KEY WORDS: bipolar I disorder, schizophrenia, differential diagnosis.

CONTACTS: profmosolov@mtu-net.ru

Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы)

Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. Настоящая публикация представляет собой обзор литературы, посвященный эпидемиологии, механизмам развития, профилактике и лечению метаболического синдрома (МС) среди больных шизофренией, получающих терапию антипсихотиками. Приведены диагностические критерии МС, принятые различными международными организациями, сведения о механизмах развития этого синдрома, рекомендации по профилактике факторов риска обменных нарушений в данной популяции пациентов, даны общие указания по коррекции антипсихотической терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, психофармакотерапия, антипсихотики второго поколения, атипичные антипсихотики, метаболические нарушения, метаболический синдром, ожирение, гиперлипидемия.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Введение

Метаболический синдром (МС) признан Всемирной организацией здравоохранения важнейшей проблемой глобального здоровья [68]. Метаболический синдром характеризуется рядом клинических признаков и лабораторных находок, среди которых ключевыми являются центральное (абдоминальное) ожирение, увеличение артериального давления (АД),

гипертриглицеридемия, низкое содержание в крови холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), а также глюкозы в крови натощак. Считается, что для диагностики МС достаточно наличия как минимум трех из перечисленных факторов [32], однако в диагностических указаниях, принятых различными профильными международными организациями (табл. 1), основной упор делается на инсулинорезистентности (ИР), компенсаторной гиперинсулинемии

Таблица 1. Диагностические критерии метаболического синдрома (адаптировано из [15])

Критерии	ВОЗ	IDF	EGIR	NCEP-ATP III
	СД II плюс как минимум два следующих симптома	Центральное ожирение плюс как минимум два следующих симптома	ИР плюс как минимум два следующих симптома	Как минимум три следующих симптома
Абдоминальное ожирение (окружность талии)	Соотношение обхвата талии/бедер > 0,90 (мужчины), > 0,85 (женщины) либо ИМТ > 30 кг/м ²	Окружность талии с учетом этнической принадлежности Если ИМТ > 30 кг/м ² , окружность талии не измеряется	Окружность талии ≥ 94 см (мужчины), ≥ 80 см (женщины)	Окружность талии > 102 см (мужчины), > 88 см (женщины)
Триглицериды	≥ 1,7 ммоль/л	> 1,7 ммоль/л либо получение специфической терапии для коррекции дислипидемии	≥ 2,0 ммоль/л либо получение специфической терапии для коррекции дислипидемии	≥ 1,7 ммоль/л
Холестерин ЛПВП	< 0,9 ммоль/л (мужчины), < 1,0 ммоль/л (женщины)	< 1,04 ммоль/л (мужчины), < 1,29 ммоль/л (женщины) либо получение специфической терапии для коррекции дислипидемии	< 1,0 ммоль/л	< 1,04 ммоль/л (мужчины), < 1,29 ммоль/л (женщины)
Артериальное давление: систолическое АД/ диастолическое АД	≥ 140/90 мм рт. ст.	Систолическое АД > 130 мм рт. ст., Диастолическое АД > 85 мм рт. ст. либо получение гипотензивной терапии	≥ 140/90 мм рт. ст. либо получение гипотензивной терапии	130/85 мм рт. ст.
Уровень глюкозы в крови натощак	Отклонение от нормы	> 5,6 ммоль/л либо наличие диагноза СД II	≥ 6,1 ммоль/л	> 6,1 ммоль/л
Альбумин в моче	Скорость секреции ≥ 20 мкг/мин либо соотношение альбумин/креатинин ≥ 30 мкг/г	Не включено	Не включено	Не включено

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения (1999); IDF – Международная федерация по борьбе с сахарным диабетом (International Diabetes Federation, 2006); EGIR – Европейская группа по изучению инсулинорезистентности (European Group for the Study of Insulin Resistance, 1999); NCEP-ATP III – Национальная образовательная программа США по холестерину, экспертная группа по лечению взрослых (US National Cholesterol Program Adult Treatment Panel III, 2001); ИМТ – индекс массы тела; СД II – сахарный диабет второго типа; ИР – инсулинорезистентность.

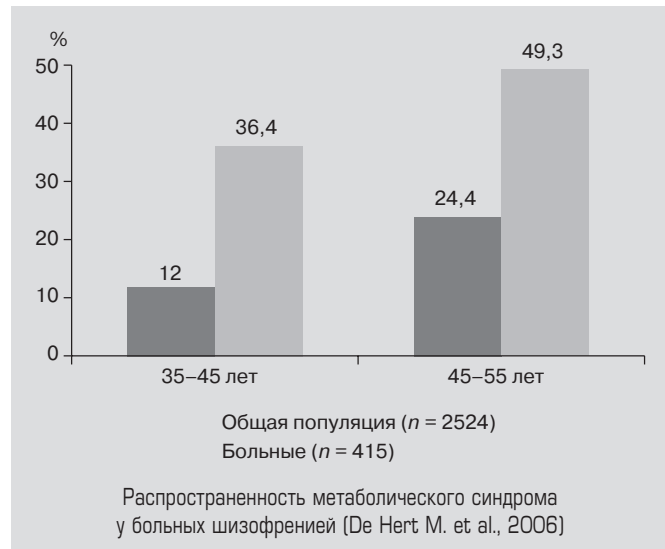
(ГИ) или окружности талии (условный показатель абдоминального ожирения), т. е. на критериях, которые имеют значительную вариабельность в различных этнических группах.

Метаболический синдром и шизофрения: эпидемиология и общие факторы риска

МС затрагивает в общей сложности 15–25 % всей популяции Земли и связан с более чем двукратным увеличением риска внезапной смерти в связи с острым коронарным синдромом или острым нарушением мозгового кровообращения [40]. МС оказывает значительное влияние на финансовое, эмоциональное и психосоциальное благополучие пациентов и членов их семей. МС приводит к повышению риска развития различных психических расстройств, в первую очередь депрессии, и снижению качества жизни. Существует и обратная взаимосвязь: предполагается, что пациенты с хроническими психическими заболеваниями (в частности, с шизофренией) в 2–4 раза чаще страдают МС (см. рисунок; [3, 24]), при этом риск МС у женщин, больных шизофренией, выше, чем у мужчин [49].

Сравнение частоты фоновых проявлений МС у 1460 больных шизофренией в исследовании CATIE со стандартизированной по возрасту, полу и этнической принадлежности выборкой населения США показало существенные различия по всем параметрам, используемым для диагностики МС [46, 49] (табл. 2).

Смертность среди больных шизофренией в 2–3 раза превышает таковую в общей популяции, причем в большей степени речь идет о смертности от сердечно-сосудистой патологии [43]. Распространенность СД II среди больных шизофренией также превышает таковую в общей популяции в 2–3 раза [23]. Крайне важно отметить, что этот эпидемиологический феномен не зависит от сопутствующей терапии АПП или АВП. Показано, что фармакологически интактные пациенты с шизофренией имеют нарушенную толерантность к глюкозе, увеличенную ИР и повышенную склонность к абдоминальному ожирению по сравнению с психически здоровыми добровольцами [56]. Не менее интересные находки приведены в работах научной группы под руководством



Fernandez-Egea [27, 28]. Исследования этой группы показали, что психически здоровые сиблинги пациентов с шизофренией чаще имеют повышенную ИР, а среди родителей пациентов с шизофреническими психозами чаще выявляется СД II.

Причина развития МС у пациентов с шизофренией является многофакторной [32]. Среди самых важных факторов выделяют терапию АВП, гормональные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и ИР, генетическую предрасположенность (в частности, наличие генетических полиморфизмов, связанных с предрасположенностью к ожирению и полиморфизмом генов лептин-мелакортинового пути, который отчасти объясняет гетерогенность структуры МС у пациентов, получающих АВП, и др.), малоподвижный образ жизни и недостаточную физическую активность, ненадлежащую диету, чрезмерное употребление алкоголя и курение табака. Не менее важным феноменом, характерным как для МС, так и для шизофрении, является хроническое воспаление [39, 53], маркерами которого служат такие показатели, как С-реактивный белок (CRP) и провоспалительные цитокины, например, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и другие. Вероятно, метаболические

Таблица 2. Частота проявлений метаболического синдрома у больных шизофренией в исследовании CATIE [42]

Критерии IDF	Мужчины			Женщины		
	CATIE (n = 509), %	NHANES (n = 509), %	P	CATIE (n = 180), %	NHANES (n = 180), %	P
Метаболический синдром	36,0	19,7	0,0001	51,6	25,1	0,0001
↑ Объем талии	35,5	24,8	0,0001	76,3	57,0	0,0001
↑ Триглицериды	50,7	32,1	0,0001	42,3	19,6	0,0001
↓ ХВ ЛПВП	48,9	31,9	0,0001	63,3	36,3	0,0001
↑ АД	47,2	31,1	0,0001	46,9	26,8	0,0001
↑ Сахар	14,1	14,2	0,9635	21,7	11,2	0,0075

Стрелки ↑ и ↓ означают увеличение и уменьшение соответствующего показателя.

CATIE – Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (Клиническая эффективность антипсихотической терапии).

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey (Стандартизованная выборка здоровья популяции США).

расстройства, а также характерные биологические и генетические факторы риска являются неотъемлемыми составляющими хронических психических расстройств, в первую очередь шизофрении, безотносительно проводимой психофармакотерапии.

Общие генетические факторы

Ряд исследователей предполагает наличие общей генетической предрасположенности к МС и шизофрении. Так, в исследовании Hansen et al [36] показано, что аллель высокого риска СД II (rs7903146[T]), обнаруженная в гене фактора транскрипции 7-like 2 (TCF7L2), связана с высоким риском развития шизофрении. Также следует упомянуть генетический полиморфизм гена альфа-1А-адренергического рецептора (ADRA1A), связанный с сердечно-сосудистыми рисками (избыточной массой и гипертонией) у пациентов с шизофренией. Cheng et al. [19] обнаружили положительную взаимосвязь между большим числом диагностических параметров МС и наличием аллели Arg347 гена ADRA1A.

Хроническое воспаление

Во многих исследованиях показано, что субклиническое хроническое воспаление является важной составляющей МС [54]. Несмотря на то что маркеры воспаления в настоящее время не включены в упомянутые выше диагностические критерии, показана их достоверная связь с диагнозом МС. В частности, эта связь обнаружена для CRP, ФНО- α , ИЛ-6, адипонектина и лептина, которые секретируются в висцеральной жировой ткани [64]. Адипоциты людей, страдающих висцеральным ожирением, более интенсивно секретируют упомянутые воспалительные агенты в сравнении с жировой тканью людей без ожирения. Кроме того, инфильтрация жировой ткани макрофагами и усиленная генетическая экспрессия воспалительных факторов предрасполагают к развитию ИР. Существует и обратная взаимосвязь: ИР приводит к дополнительному усилению секреции провоспалительных цитокинов [51]. Секретируемые в адипоцитах гормоны, такие как адипонектин и лептин, участвуют в регуляции энергопотребления в организме, а также метаболизма глюкозы и жиров. Считается, что адипонектин, концентрация которого снижается при увеличении массы жировой ткани, положительно связан с чувствительностью к инсулину (в противовес ИР) и обладает антиатерогенными свойствами за счет подавления синтеза ФНО- α макрофагами. Лептин, в свою очередь, препятствует эффекту инсулина и усиливает воспаление за счет усиления синтеза ФНО- α и ИЛ-6. Новые исследования показывают, что в развитии СД II принимают участие кишечные инкретиновые гормоны: глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (GIP), который вырабатывается после приема пищи, а также орексигенный гормон грелин, высвобождение которого эндокринными клетками желудка происходит при отсутствии пищи, а подавление – при ее приеме [34, 17, 66]. Как у пациентов с МС, так и у больных шизофренией наблюдается снижение концентрации адипонектина и увеличение секреции лептина, связанное с повышенным содержанием ИЛ-6 и ФНО- α [53]. Эти феномены провоцируют хро-

ническое воспаление, а также связаны с увеличенным риском атеросклероза и ИБС [22, 59].

У пациентов с шизофренией показано увеличение плазменной концентрации CRP, ФНО- α и гомоцистина [5, 39]. CRP положительно коррелирует с увеличением окружности талии и диастолическим артериальным давлением, а гомоцистеин – с увеличением окружности талии, диастолического АД, систолического АД, триглицеридемией и гипергликемией [67]. Показано, что патологическое увеличение плазменной концентрации ИЛ-6 является предиктором гиперхолестеринемии (как общего ХС, так и фракции ХС ЛПНП) через 12 недель лечения оланзапином [29]. Количество лейкоцитов является достаточно «грубым» маркером хронического воспаления. Показана положительная связь между незначительным лейкоцитозом, гипергликемией и увеличением окружности талии в течение 24-недельного лечения палиперидоном [53].

Поведенческие факторы

У больных шизофренией часто наблюдается склонность к малоподвижному образу жизни, отсутствию физических нагрузок, ненадлежащая диета, увеличенное потребление алкоголя и табака [3, 20]. Отчасти это объясняется негативной симптоматикой шизофрении, например, абулией и мотивационными нарушениями, однако нельзя не учитывать избыточную седацию, являющуюся нежелательным эффектом антипсихотической терапии. Клиницисты нередко недооценивают важность табакокурения среди пациентов шизофренией. Курение вызывает индукцию печеночных ферментов и значимо влияет на фармакокинетику многих психотропных средств (в частности, курящим больным требуются увеличенные в 1,2–1,5 раза дозы оланзапина и клозапина по сравнению с дозами для некурящих) [65].

Терапия антипсихотиками второго поколения

Терапия антипсихотиками в настоящее время является основным средством лечения больных шизофренией. Во множестве исследований показано, что терапия АПП или АВП способствует снижению выраженности психических расстройств, смертности, числа госпитализаций и суицидальных попыток. По сравнению с АПП АВП вызывают меньше экстрапирамидных побочных явлений, а также, вероятно, способствуют улучшению в когнитивной и аффективной сферах [6, 8]. По этим причинам в последние два десятилетия отмечается значительное увеличение случаев использования АВП в психиатрической практике. Тем не менее есть данные о том, что все АВП в большей степени, чем АПП, способствуют прибавке массы тела и развитию МС, при этом особенно выраженные метаболические побочные эффекты наблюдаются при приеме клозапина и оланзапина. По относительному риску развития МС антипсихотики второго поколения можно распределить следующим образом: 1) клозапин (наибольший риск); 2) оланзапин; 3) кветиапин; 4) рисперидон/палиперидон; 5) арипипразол; 6) zipрасидон (наименьший риск) (адаптировано из [37]). Подробный анализ частоты и выраженности конкретных метаболических побочных эффектов, характерных для АВП, неоднократно

приводился нами ранее [9–12]. Результаты отечественного эпидемиологического исследования согласуются с данными зарубежных исследований относительно риска увеличения веса, развития СД II и дислипидемии среди пациентов, получающих лечение АВП (в первую очередь, клозапином и оланзапином). По итогам работы был составлен рейтинг антипсихотиков по частоте развития МС: клозапин (37,1 %), оланзапин (31,0 %), рисперидон (23,8 %), амисульприд (18,4 %), кветиапин (16,7 %), галоперидол (15,7 %) [6].

Распространенность МС у пациентов с первым психотическим эпизодом, получающих антипсихотики, оценивается приблизительно в 10 % с использованием критериев NCEP-АТР III и в 18 % с использованием критериев IDF (см. табл. 1, [63, 58]). Предполагается, что особенно подвержены метаболическим побочным эффектам АВП дети и подростки в возрасте до 16 лет. Так, в недавнем исследовании Goeb et al. [31] показано увеличение процента ИМТ до 29,3 среди подростков, получающих терапию рисперидоном как минимум в течение 6 месяцев.

Предполагаемый механизм опосредованной антипсихотиками прибавки массы тела является сложным и многофакторным. Антагонизм к серотониновым рецепторам 5HT-2C связан с повышением ИР и снижением потребления глюкозы в поперечно-полосатой мускулатуре, а также с увеличенным риском развития СД II. Гистаминовые H1- и H3-рецепторы являются медиаторами потребления энергии, а гистаминовые агонисты способны уменьшать склонность к набору массы тела. АВП с антигистаминергической активностью приводят к понижению скорости метаболизма (а также сопутствующей седации) за счет блокады H1-рецепторов [4]. Даже у больных без всякой предрасположенности к диабету некоторые антипсихотики могут вызывать повышенную секрецию бета-клеток, постпрандиальную гипергликемию, сахарозависимое повышение инсулинотропных пептидов и другие признаки ИР, свидетельствующие о дисметаболических нарушениях и повышении риска сердечно-сосудистых расстройств [25]. В некоторых исследованиях при приеме некоторых АВП было обнаружено изменение содержания адипозопродуктивных гормонов: повышение уровня лептина и снижение адипонектина [13, 14, 35].

В ряде близнецовых исследований обнаружена генетическая вариабельность опосредованной антипсихотиками прибавки массы тела. Например, в исследовании Reynolds et al. [62] обнаружено, что однонуклеотидный полиморфизм в области 66G/C гена HTR2C, кодирующего серотониновый рецептор 5HT-2C, связан с замещением одной аминокислоты в белке рецептора и большей вероятностью прибавки массы тела на фоне терапии 5HT-2C-антагонистами. Также обнаружена схожая связь между определенными вариантами полиморфизма гена, кодирующего дофаминовый D2-рецептор (DRD2), гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и гена альфа-1A-адренергического рецептора (ADRA1A), упомянутого выше [44]. В настоящее время эти находки имеют исключительно гипотетический характер. Интересной областью для изучения являются функциональные системы, регулирующие аппетит и насыщение. Так, известно, что лептиновая система участвует в регуляции аппетита и потребления энергии в организме,

действуя на меланокортиновую систему (альфа-меланоцитстимулирующий гормон, агути-связанный пептид) и нейропептид Y. Предполагается, что некоторые варианты полиморфизма генов лептина LEP и лептинового рецептора LEPR связаны с увеличенным риском развития МС [38].

В исследовании Kim et al. [42] обнаружено, что клозапин («эталонный» АВП) изменяет активность функциональной системы AMPK-ACC-CPT1 (АМФ-активируемая протеинкиназа – ацетил-СоА-карбоксилаза – карнитин-пальмитоилтрансфераза 1) во фронтальной коре головного мозга крыс. Эта находка позволяет предположить, что клозапин влияет на систему регуляции липидного обмена в центральной нервной системе. Важно отметить, что пока эти данные применимы только к животным моделям.

Назначение любого антипсихотика (например, при первом психотическом эпизоде) следует проводить после тщательного анализа рисков и преимуществ как АПП, так и АВП, оценки текущего метаболического статуса пациента и прогноза заболевания. Нередко попытка замены эффективного антипсихотика на отдаленном этапе терапии в связи с возникшими метаболическими осложнениями способствует эскалации психотической симптоматики [6]. Если во время первого психотического эпизода у пациента уже наблюдается метаболический синдром, то в качестве препаратов первой линии следует рассматривать АПП (например, трифлуоперазин, галоперидол, зуклопентиксол и др.), так как их профиль метаболических побочных эффектов гораздо более благоприятен, чем таковой у всех АВП. Существует и альтернативная точка зрения – так, Saddichha et al. [63] рекомендуют начинать лечение с короткого (6 недель) курса терапии АВП с последующей заменой на АПП в случае, если по истечению вводного периода лечения риск развития МС у пациента рассматривается как высокий.

В последнее время опубликовано множество исследований, посвященных сочетанному применению различных антипсихотиков при терапевтически резистентной шизофрении [7]. С одной стороны, Correll et al. [21] показали, что одновременное назначение нескольких антипсихотиков у больных шизофренией связано со значительно более высокой распространенностью МС (50 %) по сравнению с пациентами, получающими монотерапию (34 %). С другой стороны, не исключено, что существуют отдельные «метаболически благоприятные» комбинации АВП. Так, в исследовании Fleischhacker et al. [30] показано, что комбинирование клозапина и арипипразола приводит к уменьшению триглицеридемии, уровня ХС ЛПНП, ИМТ и окружности талии, а также негативных симптомов у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией и МС. Вероятно, это связано с тем, что арипипразол является частичным агонистом дофаминовых D2-рецепторов (в том числе периферических), способен снижать симпатический тонус и нивелировать анаболические эффекты клозапина. Вместе с тем в одном исследовании у мужчин арипипразол повышал по сравнению с контрольной группой содержание ФНО-α как натощак, так и после приема пищи, что может свидетельствовать об усилении провоспалительных реакций, в том числе за счет недостаточной активности адипоцитарного гормона – адипонектина [25].

Скрининг, профилактика и лечение метаболического синдрома в популяции больных шизофренией

Специалисты, работающие в сфере психического здоровья, подчас недооценивают метаболические риски психотропной терапии, особенно у пациентов, получающих многолетнюю терапию АВП. Важные метаболические и физикальные параметры нередко остаются без внимания у пациентов, длительно наблюдающихся в амбулаторной психиатрической службе. Например, в исследовании Holt et al. [38], проведенном в Великобритании, показано, что в течение 12 месяцев лишь у 32 % пациентов с шизофренией проводится регулярное измерение АД, у 16 % – измерение гликемии, у 9 % – оценка липидного профиля, и лишь у 2 % (sic!) – взвешивание. По данным этих авторов, менее 50 % стационарных пациентов и менее 25 % амбулаторных пациентов соглашались на физикальный осмотр. Приведенные данные свидетельствуют о том, что клиницисты нередко недооценивают важность регулярного скрининга метаболических побочных эффектов в этой когорте пациентов, для которой характерна низкая комплаентность и пренебрежение своим физическим здоровьем.

Скрининг метаболических, физикальных и поведенческих параметров следует проводить как до назначения, так и во время приема психотропных средств. Основные скрининговые мероприятия и рекомендуемые промежутки между обследованиями приведены в табл. 3. Во-первых, при каждом визите в клинику следует измерять АД, частоту сердеч-

ных сокращений (ЧСС), окружность талии и массу тела. Для пациентов с хроническими психическими расстройствами и МС рекомендуется не допускать повышения уровня ХС ЛПНП выше 130 мг/дл. У пациентов, страдающих коморбидными соматическими заболеваниями (СД II, ИБС, аневризма брюшной аорты, структурная патология периферических артерий и др.) рекомендуемый уровень ХС ЛПНП не должен превышать 100 мг/дл. Очень важно измерить ферментемию (аланин-трансаминаза (АЛТ), гамма-глутамил-трансаминаза (ГГТ)) до назначения антипсихотиков, чтобы выявить пациентов, имеющих высокий риск гепатотоксичности и жирового гепатоза [45]. Аланин-трансаминаза является предиктором нераспознанной патологии паренхимы печени, а высокий уровень ГГТ имеет корреляцию с СД II, ИР, алкоголизмом и ИБС [57]. Оценка новых малоизученных биомаркеров МС (плазменный гомоцистеин, плазменная мочевина, высокочувствительный С-реактивный белок и др.) в настоящее время является желательной, но клиническая применимость этих лабораторных показателей сегодня изучена в недостаточной степени.

Основные рекомендации по профилактике и лечению метаболического синдрома (адаптировано из [33])

- Модификация диеты:
 - ограничение потребления насыщенных жиров (красное мясо, яичные желтки, жареные продукты);
 - потребление низкокалорийной пищи;
 - потребление свежих овощей и фруктов.

Таблица 3. Расписание мониторинга метаболических и физикальных показателей, а также факторов образа жизни у пациентов с хроническими психическими расстройствами (адаптировано из [12, 23, 52, 55])

Временная точка	Рекомендуемые мероприятия
Исходный уровень	1. Сбор анамнеза: сердечно-сосудистые заболевания, семейный анамнез, курение, физическая активность, диета
	2. Физикальное обследование: АД, масса тела, окружность талии, ИМТ
	3. Лабораторное обследование: гликемия натощак, липидный профиль (ХС общий, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицериды), АЛТ, ГГТ, АСТ*
	4. Психообразование: рекомендации в отношении диеты, физической активности, курения
	5. Выбор психотропных средств: необходимо учесть профиль кардиометаболических побочных эффектов для каждого препарата
	6. Направление к врачу-терапевту/эндокринологу, если обнаружено по меньшей мере одно отклонение на этапе 2 и (или) три отклонения на этапе 3
Неделя 6	Повторить этапы 2, 3 и 4
	Мониторинг потребления алкоголя, сигарет
	Пересмотр выбора психотропных средств для пациентов с более чем 7-процентной прибавкой массы тела за период наблюдения
Неделя 12	Повторить этапы 2, 3 и 4
	Мониторинг потребления алкоголя, сигарет
Неделя 52	Повторить этапы 2, 3 и 4
	Мониторинг потребления алкоголя, сигарет
Через 1 год наблюдения	Если лабораторные показатели остаются в пределах нормы, повторять этапы 2, 3 и 4 ежегодно

* АСТ — аспартатаминотрансфераза.

- Умеренная (динамическая) физическая активность в течение 30–45 минут в день, 3–4 раза в неделю (бег трусцой, плавание, кардиотренажеры).

- Контроль АД с помощью гипотензивных средств (например, бета-адреноблокаторов) – удержание АД на уровне 140/80 мм рт. ст.

- Контроль липидемии с помощью диеты и приема статинов: удержание уровней ХС ЛПНП натошак < 3 ммоль/л, ХС ЛПВП натошак > 1 ммоль/л, триглицеридов < 20 ммоль/л.

В дополнение к приведенным выше рекомендациям существуют варианты медикаментозного лечения МС. Маауан et al. [47] опубликовали мета-анализ 32 рандомизированных контролируемых исследований медикаментозных вмешательств, направленных на снижение массы тела у пациентов с ожирением, которое развилось на фоне антипсихотической терапии. Авторы предложили следующий ряд препаратов, в котором способность к снижению массы тела убывает от первого к последнему: метформин, D-фенфлурамин, сибутрамин, топирамат, ребоксетин, амантадин, низатидин, орлистат, комбинация метформина и сибутрамина, фамотидин, декстроамфетамин, флуоксетин, розиглитазон. Наиболее эффективным средством, способствующим снижению массы тела и увеличению чувствительности тканей к инсулину у пациентов с ожирением, получающих антипсихотики, признан метформин [50, 61]. Важно отметить, что метформин способствует снижению массы тела только у пациентов с уже имеющимся ожирением. Он не предотвращает набор массы тела, если его назначить одновременно с АВП [56].

Бариатрическая хирургическая операция, как правило, рекомендуется пациентам с морбидным ожирением и ИМТ в диапазоне 35–39 кг/м² при наличии хотя бы одного коморбидного заболевания, связанного с ожирением, либо пациентам с ИМТ > 40 кг/м² без каких-либо коморбидных заболеваний [15]. Важно отметить, что подобное хирургическое вмешательство приводит к уменьшению площади всасывания в ЖКТ. Постоперационная фармакокинетика антипсихотиков и других психотропных средств у этих больных в настоящее время не изучена.

Заключение

Повышенная смертность и соматическая заболеваемость при шизофрении осложняются необходимостью длительного приема антипсихотической фармакотерапии, что ассоциируется с риском развития дисметаболических нарушений, которые дополнительно могут снижать продолжительность и качество жизни больных. Патофизиологические механизмы более частого повышения массы тела и развития ИР при применении некоторых АВП остаются недостаточно ясными. Сочетание шизофрении и МС является сложным клиническим феноменом, который обусловлен взаимодействием генетических, фармакологических, воспалительных, эндокринных и поведенческих факторов. Однако возникающие в процессе антипсихотической фармакотерапии метаболические симптомы лишь отчасти могут быть объяснены наследственной предрасположенностью, особенностями пищевого поведения, длительностью заболевания и проводимой терапией, индексом массы тела, курением, недостаточной физической активностью и другими факторами, позволяя предположить, что некоторые АВП вносят независимый вклад в развитие МС, в частности, путем изменения генетической экспрессии синтеза жирных кислот в клетке и холестерина [48].

Важность регулярной оценки, профилактики и лечения метаболических нарушений у психотических пациентов заключается не только в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний и ранней смертности. Надлежащий контроль метаболических нарушений также улучшает комплаентность и снижает распространенность и тяжесть сопутствующих депрессивных симптомов. В идеальной ситуации больные шизофренией с МС должны наблюдаться полипрофессиональной бригадой специалистов, включающей психиатра, диетолога, социального работника и врача-интерниста. Будущие исследования следует направить на разработку антипсихотиков с благоприятным профилем метаболических побочных эффектов, а также на оценку переносимости и эффективности средств, способствующих снижению массы тела, например, метформина, в популяции пациентов с хроническими психическими расстройствами.

Список литературы

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М.: Медпрактика, 2007. – 312 с.
2. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией // Соц. клин. психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 89–99.
3. Джонс П.Б., Багли П.Ф. Шизофрения: клин. рук-во / пер с англ. под общ. ред. С.Н. Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 192 с.
4. Карлссон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Тейлор и Франсис. – 2004. – 167 с.
5. Костокова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 8–17.
6. Мосолов С.Н. и соавт. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
7. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
8. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: Бино, – 2002. – 624 с.
9. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Соц. клин. психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–171.
10. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыхинский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Соц. клин. психиатрия. – 2008. – Т. 18. – С. 75–90.
11. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
12. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention // Circulation. – 2009. – Vol. 120, No 16. – P. 1640–1645.
13. Bai Y.M., Chen J.Y., Yang W.S., et al. Adiponectin as a potential biomarker for the metabolic syndrome in Chinese patients taking clozapine for schizophrenia // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68, No 12. – P. 1834–1839.
14. Birkenaes A.B., Birkeland K.I., Friis S. et al. Hormonal markers of metabolic dysregulation in patients with severe mental disorders after olanzapine treatment under real-life conditions // J Clin Psychopharmacol. – 2009. – Vol. 29, No 2. – P. 109–116.
15. Blackburn G.L., Hutter M.M., Harvey A.M. et al. Expert panel on weight loss surgery: executive report update // Obesity (Silver Spring). – 2009. – Vol. 17, No 5. – P. 842–862.
16. Bloomgarden Z.T. Definitions of the insulin resistance syndrome. The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 824–830.
17. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action // Cell Metab. – 2013. – Vol. 17, No 6. – P. 819–837.
18. Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L. et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 2087–2094.
19. Cheng C., Chiu H.J., Loh el-W. et al. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 36, No 1. – P. 205–210.

20. Connolly M., Kelly C. Lifestyle and physical health in schizophrenia // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2005. – Vol. 11. – P. 125–132.
21. Correll C.U., Frederickson A.M., Kane J.M. et al. Does Antipsychotic Polypharmacy Increase the Risk for Metabolic Syndrome? // *Schizophr Res*. – 2007. – Vol. 89, No 1–3. – P. 91–100.
22. De Boer MD. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: a need for screening tools to target interventions // *Nutrition*. – 2013. – Vol. 29, No 2. – P. 379–386.
23. De Hert M.A., Dekker J.M., Wood D. et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Psychiatry*. – 2009. – Vol. 24, No 6. – P. 412–424.
24. De Hert M.A., van Winkel R., Van Eyck D. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication // *Schizophr Res*. – 2006. – Vol. 83, No 1. – P. 87–93.
25. Ebdur B.H., Knop F.K., Madsen A., et al. Glucometabolic Hormones and Cardiovascular Risk Markers in Antipsychotic-Treated Patients // *J Clin Psychiatry* 2014. – Vol. 75, No 9. – P. 899–905.
26. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, No 19. – P. 2486–2497.
27. Fernandez-Egea E., Bernardo M., Parellada E. Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia // *Schizophrenia Research*. – 2008. – Vol. 103, No 3. – P. 110–113.
28. Fernandez-Egea E., Miller B., Bernardo M. et al. Parental History of Type 2 Diabetes in Patients with Nonaffective Psychosis // *Schizophr Res*. – 2008. – Vol. 98, No 1–3. – P. 302–306.
29. Fernandez-Egea E., Miller B., Garcia-Rizo C. et al. Metabolic effects of olanzapine in patients with newly diagnosed psychosis // *J Clin Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 31, No 2. – P. 154–159.
30. Fleischacker W.W., Heikkinen M.E., Olie J.P. et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Vol. 13, No 8. – P. 1115–1125.
31. Goeb J.L., Marco S., Duhamel A. et al. [Metabolic side effects of risperidone in early onset schizophrenia] (на французском языке) // *Encephale*. – 2010. – Vol. 36, No 3. – P. 242–252.
32. Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J.I. et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, No 3. – P. 433–438.
33. Gurnell M. *Endocrinology (Medical Masterclass)*. – Second ed. – Royal College of Physicians. – 2008. – 201 p.
34. Gutniak M., Orskov C., Holst J.J., et al. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus // *N Engl J Med*. – 1992. – Vol. 326, No 20. – P. 1316–1322.
35. Hang Z.J., Yao Z.J., Liu W. et al. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels: magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 184, No 1. – P. 58–62.
36. Hansen T., Ingason A., Djurovic S. et al. At-risk variant in TCF7L2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia // *Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 1, No 70. – P. 59–63.
37. Ho C.S., Zhang M.W., Mak A., et al. Metabolic syndrome in psychiatry: advances in understanding and management // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2014. – Vol. 20. – P. 101–112.
38. Holt R.I., Abdelrahman T., Hirsch M. et al. The prevalence of undiagnosed metabolic abnormalities in people with serious mental illness // *J Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 24, No 6. – P. 867–873.
39. Hope S., Melle L., Aukrust P. et al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor // *Bipolar Disord*. – 2009. – Vol. 11, No 7. – P. 726–734.
40. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome // *IDF*. – 2006. – 24 p.
41. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G. et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies // *BMC Med*. – 2011. – Vol. 9, No 48. – P. 1–13.
42. Kim M.K., Kim S.H., Yu H.S. et al. The effect of clozapine on the AMPK-ACC-CPT1 pathway in the rat frontal cortex // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2012. – Vol. 15, No 7. – P. 907–917.
43. Koponen H.J., Hakko H.H., Saari K.M. et al. The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study // *World J Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 2. – P. 262–267.
44. Lee A.K., Bishop J.R. Pharmacogenetics of leptin in antipsychotic-associated weight gain and obesity-related complications // *Pharmacogenomics*. – 2011. – Vol. 12, No 7. – P. 999–1016.
45. Lee D.H., Blomhoff R., Jacobs D.R. Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? // *Free Radic Res*. – 2004. – Vol. 38, No 6. – P. 535–539.
46. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl J Med* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
47. Maayan L., Vakhrusheva J., Correll C.U. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35, No 7. – P. 1520–1530.
48. Mann S., Chintoh A., Giacca A et al. Chronic olanzapine administration in rats: effect of route of administration on weight, food intake and body composition // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2013. – Vol.103, No 4. P. 717–722.
49. McEvoy J.P., Meyer J.M., Goff D.C. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from CATIE schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III // *Schizophrenia Res*. – 2005. – Vol. 80. – P. 19–32.
50. McIntyre R.S., Alsuwaidan M., Goldstein B.I. et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders // *Ann Clin Psychiatry*. – 2012. – Vol. 24, No 1. – P. 69–81.
51. McLaughlin T., Abbasi F., Lamendola C. et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, No 23. – P. 2908–2912.
52. Mitchell A.J., Delafon V., Vancampfort D. et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices // *Psychol Med*. – 2012. – Vol. 42, No 1. – P. 125–147.
53. Na K.S., Kim W.H., Jung H.Y. et al. Relationship between inflammation and metabolic syndrome following treatment with paliperidone for schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 39, No 2. – P. 295–300.
54. Newcomer J.W. et al. Metabolic syndrome and mental illness // *Am J Manag Care*. – 2007. – Vol. 13, Suppl. 7. – P. 170–177.
55. Oh H.J., Kim T.H., Sohn Y.W. et al. Association of serum alanine aminotransferase and γ -glutamyltransferase levels within the reference range with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease // *Korean J Hepatol*. – 2011. – Vol. 17, No 1. – P. 27–36.
56. Papanastasiou E. Interventions for the metabolic syndrome in schizophrenia: a review // *Ther Adv Endocrinol Metab*. – 2012. – Vol. 3, No 5. – P. 141–162.
57. Park S.H., Kim B.I., Yun J.W. et al. Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2004. – Vol. 19, No 6. – P. 694–698.
58. Patel J.K., Buckley P.F., Woolson S. et al. CAFE Investigators. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study // *Schizophr Res*. – 2009. – Vol. 111. – P. 9–16.
59. Phillips C.M., Perry J.D. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. Vol 98(10). – E 1610–1619.
60. Potenza M.V., Mechanick J.I. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology // *Nutr Clin Pract*. – 2009. – Vol. 24, No 5. – P. 560–577.
61. Praharaj S.K., Jana A.K., Goyal N. et al. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Pharmacol*. – 2011. – Vol. 71, No 3. – P. 377–382.
62. Reynolds G.P., Templeman L.A., Zhang Z.J. The role of 5-HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 29, No 6. – P. 1021–1028.
63. Saddichha S., Manjunatha N., Ameen S. et al. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia – a randomized double-blind controlled, short-term prospective study // *Schizophr Res*. – 2008. – Vol. 101, No 1–3. – P. 266–272.
64. Sutherland J.P., McKinley B., Eckel R.H. The metabolic syndrome and inflammation // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2004. – Vol. 2, No 2. – P. 82–104.
65. Tsuda Y., Saruwatari J., Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4, No 3. Электронная публикация
66. Van der Lely A.J., Tschöp M., Heiman M.L. et al. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin // *Endocr Rev*. – 2004. – Vol. 25(3). – P. 426–457.
67. Vuksan-Cusa B., Sagud M., Jakovljevic M. et al. Association between C-reactive protein and homocysteine with the subcomponents of metabolic syndrome in stable patients with bipolar disorder and schizophrenia // *Nord J Psychiatry*. – 2013. – Vol. 67, No 5. – P. 320–325.
68. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *World Health Organization*. – 1999. – 66 p.

Metabolic syndrome in patients with schizophrenia (a review)

P.V. Alfimov, P.V. Rykin, M.Y. Ladyzhensky, S.N. Mosolov

Moscow Research Institute of Psychiatry

SUMMARY. This publication provides an overview of literature on epidemiology, pathological mechanisms, prevention, and treatment of metabolic syndrome (MS), as well as other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. The paper provides diagnostic criteria of MS, adopted by various international organizations, recommendations for prevention of risk factors of metabolic disorders in this population, as well as general guidelines on correction of antipsychotic therapy.

KEY WORDS: schizophrenia, psychopharmacotherapy, second-generation antipsychotics, atypical antipsychotics, metabolic disorders, metabolic syndrome, obesity, hyperlipidemia.

CONTACT: profmosolov@mtu-net.ru

Актуальные тенденции в терапии тревожных расстройств

Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. В соответствии с методами доказательной медицины приведен обзор современных данных по терапии расстройств тревожного спектра. Кратко изложена эпидемиология и рассмотрены различные варианты медикаментозной терапии тревожных расстройств, включая применение антидепрессантов, транквилизаторов, атипичных антипсихотиков, антиконвульсантов и бета-блокаторов. Проанализированы результаты сравнительных рандомизированных контролируемых исследований эффективности этих групп препаратов при паническом расстройстве, генерализованном тревожном расстройстве, социальном тревожном расстройстве и посттравматическом стрессовом расстройстве. На основе анализа данных литературы предложены клинические рекомендации по терапии всех тревожных расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тревожные расстройства, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, антидепрессанты, транквилизаторы, атипичные антипсихотики, антиконвульсанты, бета-блокаторы, бензодиазепины.

КОНТАКТ: ekostukova@gmail.com

Тревожные расстройства (ТР) наиболее распространены среди психических расстройств. Так, 30–40 % населения перенесли в жизни хотя бы один тревожный эпизод. Распространенность панического расстройства (ПР) колеблется от 1,5 до 3,5 %, социального тревожного расстройства (СТР) – от 2,4 до 13,3 %, генерализованного тревожного расстройства (ГТР) – от 4,1 до 6,6 % [6, 69, 76, 127]. Однако проблема ТР заключается не только в их высокой распространенности, но и в частой (до 75 %) коморбидности с другими психическими расстройствами, причем коморбидность в случае с ТР не ограничивается одним заболеванием. Так, коморбидность с тремя другими психическими расстройствами в случае ПР составляет 23,5 %, при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР) – 23 %, посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) – 27 % [14, 93]. Несмотря на высокую распространенность ТР, только около 30 % больных активно ищут помощи. Кроме того, ТР в значительной степени окрашены этническими и культуральными особенностями, в связи с чем стандартизация их диагностики и лечения сильно затруднена. Пациенты, страдающие ТР, редко получают своевременную и адекватную медицинскую помощь. Важной проблемой является также тот факт, что пациенты часто обращаются не к психиатрам, а к врачам общей практики, которые нередко не обладают достаточной квалификацией для диагностики и терапии ТР и не воспринимают их как серьезное медицинское заболевание [11, 13]. Ситуация с людьми, страдающими ТР, в нашей стране драматически осложнена тем фактом, что пациентам с тяжелым и длительным течением ПР или ОКР ставят диагноз вялотекущей шизофрении и назначают нейролептическую терапию. Серьезной проблемой отечественной психиатрии является отставание нашей медицинской науки в принятии психотерапии как эффективного и равноправного метода лечения расстройств тревожного спектра, так же как недостаточное понимание важности фармакотерапии тревожных расстройств специалистами в области душевных расстройств, не имеющими медицинского образования [23].

За полвека существования психофармакотерапии несколько классов психотропных препаратов хорошо зарекомендовали себя при лечении ТР. Терапия расстройств тревожного спектра имеет общие принципы, так как ТР обладают родственным патогенезом (чем, по-видимому, и обусловлена высокая коморбидность этих состояний), связанным с поражением серотониновой и ГАМК-ергической систем головного мозга.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются препаратами первого выбора для лечения всех ТР, включая ОКР, ПТСР и изолированные фобии, а также при коморбидности ТР с депрессией [14, 16]. Возможность патогенетического воздействия СИОЗС на тревожную симптоматику и депрессию, а также благоприятный профиль переносимости сделали препараты этой группы наиболее часто назначаемыми при ТР. Анксиолитический эффект СИОЗС развивается, как правило, на 3–4-й неделе терапии. Лечение СИОЗС хорошо переносится, однако в первые дни или недели лечения могут возникать такие симптомы, как беспокойство, усиление тревоги, бессонница, головная боль, что может повлиять на желание пациентов принимать назначенный препарат. Понижение стартовой дозы СИОЗС (особенно в случае терапии ПР) может значительно ослабить эти симптомы, являющиеся следствием избыточной стимуляции серотониновых рецепторов. Другие возможные побочные эффекты включают, прежде всего, головокружение, тошноту, анорексию или увеличение веса. При долгосрочном лечении могут стать проблемой сексуальная дисфункция (снижение либидо, импотенция или нарушения эякуляции); также наблюдаются синдром отмены, особенно при использовании пароксетина [34].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), венлафаксина и дулоксетина при ТР была продемонстрирована в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (см. ссылки по отдельным расстройствам). Противотревожный эффект, также как и в случае с СИОЗС, развивается через 2–4 недели терапии. Побочные эффекты, такие как тошнота, беспокойство, бессонница или головная боль, могут привести к отказу от терапии в начале лечения.

Трициклические антидепрессанты

Эффективность трициклических антидепрессантов (ТЦА) в лечении большинства ТР хорошо доказана, главным образом для имипрамина и кломипрамина (см. ссылки по отдельным расстройствам). В сравнении с антидепрессантами нового поколения эффективность лечения может быть снижена неблагоприятными эффектами, такими как первоначальное усиление тревоги, сухость во рту, постуральная гипотензия, тахикардия, седация, сексуальные дисфункции, повышение веса. Длительному приему ТЦА могут мешать ограничения на вождение автомобиля, что является достаточно серьезной проблемой в связи с длительным назначением противотревожной терапии. Резкое прекращение терапии ТЦА способно также вызывать синдром отмены, а фармакокинетические взаимодействия могут ограничить их использование у пациентов, получающих сопутствующее лечение. У пожилых пациентов нужно отслеживать появление сердечно-сосудистых побочных эффектов. Применения ТЦА следует избегать у пациентов с риском самоубийства, поскольку ТЦА потенциально кардио- и ЦНС-токсичны при их передозировке [16, 94].

Транквилизаторы

Эффективность бензодиазепинов (БД) при ТР показана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [12]. Анксиолитический эффект наступает быстро, иногда уже через 30–60 мин после перорального или парентерального применения. В отличие от назначения антидепрессантов их назначение не приводит к первоначальному усилению тревоги или панических переживаний. Бензодиазепины хорошо переносятся, однако могут приводить к формированию зависимости, вызывать седацию и когнитивные нарушения [80]. Лечение БД при краткосрочном использовании является эффективным, достаточно безопасным и находится вне конкуренции на начальном этапе терапии ТР, когда скорость и глубина редукции тревожной симптоматики являются приоритетными. Однако применять поддерживающую терапию при ТР не рекомендуется, поскольку при этом возможно формирование зависимости с необходимостью постоянного увеличения эффективной дозы. Длительная терапия транквилизаторами показана только пациентам, для которых другие методы терапии оказались неэффективны или приводили к серьезным побочным эф-

фектам. Назначать БД пациентам с алкоголизмом или наркоманией в анамнезе не рекомендуется в связи с высоким риском возникновения зависимости [115]. В настоящее время для лечения ТР БД обычно применяются в комбинации с антидепрессантами в течение первых недель с целью быстрого купирования тревоги [62]. Феназепам (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин) – отечественный препарат, являющийся одним из самых эффективных бензодиазепиновых производных с длительным периодом полувыведения [4, 5, 9, 20]. Плацебо-контролируемых исследований препарата не проводилось, поскольку он был введен в клиническую практику в 1976–1980 годах, когда методика плацебо-контроля не использовалась. Однако его эффективность доказана многочисленными открытыми исследованиями, включавшими более 1500 пациентов [3–5, 8, 10, 18, 21, 22 и др.], и последующей многолетней практикой клинического использования.

Азапирон, являющийся 5-HT_{1A}-агонистом, может быть эффективным при лечении ГТР, как показано в нескольких РКИ. При других ТР результаты РКИ были преимущественно отрицательными. Антигистаминный препарат гидроксизин был эффективен при ГТР (см. ссылки ниже). Вследствие возникновения седативных эффектов антигистаминные препараты следует использовать только в тех случаях, когда лечение другими лекарственными средствами не было успешным или плохо переносилось. Опыт долгосрочного лечения недостаточен. Эффективность гидроксизина при других ТР не доказана.

Афобазол – производное меркаптобензимидазола. В ряде открытых исследований показал свою эффективность при ГТР на этапе активной купирующей терапии [1, 17] и длительного применении [2]. Однако отсутствие двойных слепых плацебо-контролируемых исследований затрудняет объективную оценку эффективности препарата в координатах системы доказательной медицины.

Атипичные антипсихотики

Начиная с 1970-х годов ТР часто лечили типичными нейролептиками, такими как галоперидол, флуспирин, флупентиксол, сульпирид, хлорпротиксен, тиоридазин и другие в более низких дозах, чем они используются при лечении шизофрении. Однако наличие серьезных экстрапирамидных и нейроэндокринных побочных эффектов, возможность отдаленных нежелательных явлений привели в настоящее время к практически полному отказу от использования традиционных нейролептиков при терапии ТР. Появление группы атипичных антипсихотиков (АА) в последние годы изменило эту тенденцию. Во многих исследованиях АА использовали для усиления (аугментации) лечения антидепрессантами резистентных случаев ТР [74].

Антиконвульсанты

Антиконвульсанты, включая карбамазепин, вальпроат, ламотриджин, топирамат, прегабалин и габапентин, показали неплохую эффективность в отдельных РКИ (см. отдельные ТР) и заслуживают дальнейшего изучения. Однако широкий опыт их использования в клинической практике отсутствует [7].

Преимущества и недостатки противотревожных препаратов (адаптировано из Bandelow B. et al., 2008 [36])

Препарат	Преимущества	Недостатки
СИОЗС	Зависимость не возникает. Существуют убедительные доказательства эффективности при всех ТР. Относительно безопасны при передозировке	Время наступления эффекта 2–6 недель; возможны начальная тревога, тошнота, психомоторное возбуждение, сексуальные дисфункции и другие побочные эффекты. У ряда препаратов существует опасность синдрома отмены
СИОЗСН	Зависимость не возникает. Существуют убедительные доказательства эффективности при всех ТР. Относительно безопасны при передозировке	Время наступления эффекта 2–6 недель; возможны тошнота, увеличение артериального давления и другие побочные эффекты. Присутствует риск синдрома отмены
Прегабалин	Зависимость не возникает. Достаточные доказательства эффективности. Быстрое начало действия	Возможны головокружение, седация и другие побочные эффекты
Кветиапин	Зависимость не возникает. Требуются дополнительные исследования для доказательства эффективности при ТР. Быстрое начало действия	Сонливость, увеличение массы тела и другие побочные эффекты
ТЦА	Зависимость не возникает. Достаточные доказательства клинической эффективности при ТР (искл. СТР, ПТСР)	Время наступления эффекта 2–6 недель; антихолинергические и кардиологические побочные эффекты, увеличение массы тела. Передозировка может быть летальной
Бензодиазепины	Быстрое начало действия. Убедительные доказательства эффективности при ТР. Относительно безопасны при передозировке	Риск развития зависимости, нарушений памяти и синдрома отмены при длительном применении; избыточная седация, замедление времени реакции, парадоксальные реакции при однократном приеме
Обратимые ингибиторы МАО (моклобемид)	Зависимость не возникает. Хорошая переносимость и относительная безопасность при передозировке	Время наступления эффекта 2–6 недель. Неоднородные результаты исследования при СТР и ПР, не доказана эффективность для других ТР
Бупирон (агонист 5-HT _{1A} -рецепторов)	Зависимость не возникает. Относительно безопасен при передозировке	Время наступления эффекта 2–6 недель; доказательства эффективности имеются только при ГТР; тошнота и другие побочные эффекты
Антигистаминные средства (гидроксизин)	Зависимость не возникает	Доказательства эффективности имеются только при ГТР; седация и другие побочные эффекты; нет данных по долгосрочной эффективности

Адренергические бета-блокаторы

Способность бета-блокаторов влиять на вегетативные проявления тревоги используется в лечении тревожных расстройств довольно давно. Однако доступные двойные слепые контролируемые исследования не подтвердили эффективность бета-блокаторов при различных ТР. Кроме того, пациенты с ТР нередко страдают от колебаний сосудистого тонуса, и эти состояния могут усугубляться бета-блокаторами. В настоящее время этой группе препаратов отводится вспомогательное значение при терапии ТР.

Ни один из доступных медикаментозных видов лечения не является идеальным для индивидуального пациента. В таблице перечислены достоинства и недостатки наиболее распространенных групп препаратов, применяющихся для терапии расстройств тревожного спектра.

Паническое расстройство

В силу полиморфности симптоматики ПР его терапией занимаются психиатры, неврологи, терапевты, психотерапевты и психологи. Каждый из специалистов делает акцент на том варианте лечения, который принят в его области, что нередко сказывается на эффективности терапии ПР. В настоящее время благодаря большому количеству РКИ убедительно доказана эффективность как фармакотерапии, так и других методов лечения. Препаратами первого выбора признаны СИОЗС и СИОЗСН. Их высокая эффективность

выгодно сочетается с безопасным профилем переносимости. Важную роль в купирующей и длительной терапии ПР также играют БД, обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), ТЦА и когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ) [112].

Все варианты терапии ПР имеют определенные недостатки. Действие БД часто сопровождается дневной седацией и возможностью развития зависимости, ТЦА вызывают антихолинергические побочные явления, а эффект от применения СИОЗС наступает через несколько недель.

В настоящее время основные требования к эффективной терапии ПР включают в себя:

- 1) быстрое наступление эффекта;
- 2) полное прекращение панических атак;
- 3) редукцию агорафобии, избегающего поведения и сопутствующих фобий;
- 4) улучшение качества жизни и социального функционирования;
- 5) предотвращение последующих рецидивов;
- 6) хорошую переносимость;
- 7) высокий комплаенс.

Первые данные об эффективности антидепрессантов были получены в отношении имипрамина и кломипрамина. Имипрамин был эффективен в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [72, 128] и контролируемых исследованиях с препаратом сравнения [90]. В другом РКИ он был столь же эффективен, как алпразолам на этапе активной терапии (8 недель) и менее эффективен по сравнению с алпразоламом при профилактике реци-

дивов [102], однако в 26-недельном долгосрочном исследовании имипрамин не уступал флуоксетину [26]. Кломипрамин, один из наиболее мощных противотревожных препаратов, также оказался высокоэффективен при терапии ПР в исследованиях с плацебо-контролем [33] и контролируемых сравнительных исследованиях [75, 126]. В исследовании профилактики рецидивов свыше 36 недель он был столь же эффективен, как пароксетин [75]. Вместе с тем частота побочных эффектов при применении ТЦА выше, чем при применении более новых антидепрессантов, таких как СИОЗС и СИОЗСН [26–28, 42, 75, 77, 126]. Применение антидепрессантов нового поколения более предпочтительно при терапии ПР, поскольку необходимо учитывать длительность приема и профессиональную активность контингента больных.

Эффективность СИОЗС при ПР была доказана во многих РКИ. *Циталопрам* был эффективен как в плацебо-контролируемом исследовании [126], так и в сравнении с флуоксетином [26]. *Эсциталопрам* также оказался эффективным в исследовании Stahl M. et al. (2003) [120]. В РКИ был эффективен флувоксамин [54]. В одном сравнительном исследовании флувоксамин и имипрамин были эффективнее плацебо и сопоставимы между собой [27]. Есть данные об эффективности флуоксетина [86, 87], в том числе и при длительной терапии в сравнении с имипрамином [26] и моклобемидом [123]. Большое число РКИ показывает высокую эффективность пароксетина в сравнении с плацебо [29, 97, 114] и другими антидепрессантами [28, 35, 99]. В исследовании профилактики рецидивов свыше 36 недель препарат был столь же эффективен, как клломипрамин [75]. Сертралин также был эффективен в РКИ [81], при длительной терапии (более 1 года) препарат был значительно эффективнее плацебо [100]. Эффективность венлафаксина (СИОЗСН) была продемонстрирована в нескольких РКИ [39]. Наиболее эффективным венлафаксин оказался при купировании симптомов агорафобии и тревоги ожидания. Венлафаксин был эффективнее плацебо и сопоставим с пароксетином как на этапе активной терапии [99], так и при проведении противорецидивной терапии [59].

Важным фактором успешной терапии является скорость наступления терапевтического эффекта антидепрессантов. Ряд исследований показывает более раннее достижение результата при терапии циталопрамом и эсциталопрамом [120]), кишечнорастворимой формой пароксетина [113] и венлафаксином XR [99]. Однако эти данные требуют дополнительного уточнения. Таким образом, все существующие СИОЗС и венлафаксин оказались высокоэффективны при лечении ПР, в том числе и при профилактике рецидивов, что неудивительно, учитывая огромное значение патологии серотониновой нейротрансмиссии в патогенезе ПР. Вместе с тем отставленный эффект антидепрессантов, а также возможное обострение симптоматики остаются серьезными недостатками этой группы препаратов.

Эффективность БД при ПР не вызывает сомнений и доказана в целом ряде РКИ. Алпразолам превосходил плацебо и был столь же эффективен, как препараты сравнения в ряде исследований [25, 30, 43, 82, 91, 125]. В исследованиях профилактики рецидивов алпразолам превосходил плацебо и был столь же эффективен, как имипрамин [47], или превосходил его [102]. Клоназепам был эффективен в нескольких РКИ

[56, 89, 106], включая одно сравнительное исследование [122]. Диазепам превосходил плацебо и был столь же эффективен, как алпразолам, в двух исследованиях [55, 91]. Лоразепам был столь же эффективен, как алпразолам, и оба препарата превосходили плацебо [44, 110]. Эффективность феназепама была показана в открытых исследованиях при тревожно-фобических расстройствах, близких по своей структуре к ПР [20].

Собственный многолетний клинический опыт показывает, что феназепам способен быстро и эффективно купировать паническую атаку. Он может успешно применяться не только в первые недели терапии, когда анксиолитическое действие антидепрессанта, назначенного для длительной терапии ПР, еще не проявилось полностью, но и на отдаленных этапах лечения, когда частота панических атак уже уменьшилась, но эпизодически они повторяются. На этом этапе феназепам может применяться больными в качестве «средства скорой помощи» при развитии панической атаки. В отличие от других БД феназепам не имеет неприятного вкуса, быстро рассасывается в полости рта и не требует запивания водой, что существенно повышает удобство приема препарата в экстренной для пациента ситуации. Несмотря на проблемы, связанные с риском формирования зависимости и развитием синдрома отмены, препараты этой группы до настоящего времени остаются незаменимыми на многих ключевых этапах психотерапии ПР.

В связи с отсутствием при терапии ПР «идеальной» группы препаратов, оптимальной терапевтической стратегией принято считать комбинацию различных способов терапии. При этом необходимо, чтобы недостатки одних назначаемых препаратов перекрывались сильными сторонами других. Так, быстродействующие и мощные БД на первых этапах терапии рекомендуется сочетать с более эффективными, но более «медленными» СИОЗС. Данная комбинация позволяет больным почувствовать уверенность, частично восстановить социальное функционирование, поверить в возможность выздоровления и наладить сотрудничество с врачом. В дальнейшем рекомендуется переход на монотерапию СИОЗС с осторожной отменой БД. Существуют рекомендации о предпочтении монотерапии антидепрессантами при лечении ПР, однако в целом ряде исследований отмечается большая эффективность комбинации антидепрессантов с бензодиазепинами [62, 98].

Психотерапия как эффективный метод терапии ПР давно используется в комбинации с фармакотерапией. Последнее время появляется все больше убедительных доказательств о пользе КБТ при лечении ПР [37]. Есть отдельные данные о большей противорецидивной эффективности КБТ по сравнению с фармакотерапией [38].

Генерализованное тревожное расстройство

Из всего спектра тревожных расстройств именно ГТР является наименее понятным для клиницистов и в значительной степени зависит от уровня медицинской и психологической культуры в обществе. В странах с недостаточным уровнем внимания к психологии личности ГТР как диагностическая категория используется в недостаточной степени. Важность

максимально точной диагностики и индивидуальности решения вопроса о начале фармакотерапии подчеркивает высокая распространенность субклинических форм ГТР [70]. Основная терапевтическая стратегия ГТР в настоящее время включает в себя комбинацию фармакотерапии и психотерапии. Методами, признанными эффективными в лечении ГТР, в настоящее время считается прием антидепрессантов (СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА), буспирона, БД, прегабалина, КБТ, различные методы релаксации (например, модификации аутотренинга).

Одним из наиболее традиционных и распространенных способов лечения генерализованной тревоги является применение БД. Однако эта группа препаратов эффективна лишь на начальных этапах терапии и в дальнейшем, при длительной терапии, малоэффективна [104]. Результаты открытого исследования применения феназепам в первые две недели терапии показали, что значительное улучшение состояния наблюдалось у 50 % больных, а умеренное улучшение – у 25 % [20]. Учитывая, что БД не купируют депрессивную симптоматику и способны вызывать зависимость, их использование следует строго ограничивать периодом острой декомпенсации.

Трициклические антидепрессанты, обладая мощным противотревожным и седативным эффектами, являются альтернативой БД. Широко известно двойное слепое исследование [101], в котором пациенты с ГТР (230 пациентов) получали имипрамин (средняя суточная доза – 143 мг), тразодон (255 мг) и диазепам (26 мг). Все препараты были более эффективны, чем плацебо. Наибольшее число респондеров оказалось среди пациентов, принимавших имипрамин (73 %) и тразодон (69 %), диазепам был менее эффективен (66 %), и плацебо оказалось эффективным у 47 % больных. Отметим, что у пациентов, получавших диазепам, симптоматика редуцировалась уже в первую неделю лечения. Тем не менее имипрамин был значительно эффективнее диазепам на момент окончания исследования.

Эффективность СИОЗС при ГТР доказана для большинства препаратов этой группы. Так, в РКИ эсциталопрам оказался значительно эффективнее плацебо [63] и был сопоставим с пароксетином [32]. Пароксетин [104] и сертралин [41] также были эффективнее плацебо.

Эффективность венлафаксина (СИОЗСН) доказана как при активной терапии ГТР, так и при предотвращении рецидивов [64, 103]. Другой препарат этой группы дулоксетин был более эффективен в процессе купирующей терапии [107] и превосходил плацебо при длительной противорецидивной терапии ГТР (26 недель) [53]. Антидепрессант агомелатин, являющийся агонистом рецепторов мелатонина и антагонистом 5-НТ_{2C}-рецепторов, при ГТР также превосходил плацебо [118]. Есть данные об эффективности при ГТР антипсихотика кветиапина, который в последние годы был зарегистрирован как средство для лечения депрессивных состояний [74].

Принципиально новым в терапии ГТР является использование антиконвульсантов, прежде всего прегабалина и тиагабина (не зарегистрирован в России). Прегабалин был более эффективен, чем алпразолам [97]. В сравнительных плацебо-контролируемых исследованиях прегабалин был сопоставим по эффективности с лоразепамом [58], алпразоламом [105] и венлафаксином [88].

В ряде случаев, не требующих длительного терапевтического вмешательства и использования препаратов с благоприятным профилем переносимости, целесообразно применять небензодиазепиновые транквилизаторы, такие как буспирон и гидроксизин. Буспирон превосходил плацебо в ряде исследований [51] и был столь же эффективен, как БД [121]. Однако он был менее эффективен, чем венлафаксин [51] или гидроксизин [73]. Эффективность антигистаминного препарата гидроксизина при ГТР также была установлена в РКИ [60].

Эффективность КБТ показана как при краткосрочной терапии, так и при ее длительном проведении. Подчеркнем, что длительная КБТ является одним из наиболее мощных методов, препятствующих возникновению рецидивов тревожной симптоматики [63].

Генерализованное тревожное расстройство является хроническим заболеванием и требует долгосрочного лечения. У многих пациентов ГТР имеет флюктуирующее течение. Редукция тревожной симптоматики часто не означает наступления стойкой ремиссии и не всегда сопровождается исчезновением депрессивной симптоматики. На основании результатов нескольких РКИ, показавших эффективность противорецидивной фармакотерапии при ГТР, в настоящее время рекомендуется терапия продолжительностью не менее 12 месяцев [24]. Эсциталопрам, пароксетин, венлафаксин, дулоксетин и прегабалин были существенно эффективнее при профилактике рецидивов по сравнению с плацебо. Бензодиазепины следует использовать для долгосрочного лечения только в случае, если все другие препараты или психотерапевтическое вмешательство не дали положительного результата.

Социальное тревожное расстройство

Несмотря на то что социофобия как заболевание, требующее лечения, известна достаточно давно, интерес к этому расстройству в последнее время только растет. Социальное тревожное расстройство является заболеванием, характеризующимся стойким страхом негативной оценки окружающих, в результате чего возникает чрезмерный и дезадаптивный страх неудачи и унижения. Стереотипно возникающие ситуации такого рода приводят к выраженной тревоге, избегающему поведению и, как следствие, снижению социального функционирования и депрессии. Социальное тревожное расстройство сочетается не только с другими тревожными и депрессивными расстройствами, но и с различного рода зависимостями от психоактивных веществ.

Как и в случае с другими ТР, при лечении СТР эффективны фармакотерапия, психотерапия и особенно их комбинация. Характер СТР предполагает возможность эффективного применения у таких пациентов психотерапевтической и психологической помощи [84]. Как для других расстройств тревожного спектра, СИОЗС считаются препаратами первого выбора при СТР. Многочисленные сравнительные и плацебо-контролируемые исследования убедительно подтверждают эффективность флувоксамина [116], пароксетина [78, 117], сертралина [79], циталопрама [109] и эсциталопрама [68]. Доказана также эффективность венлафаксина. Так, многоцентровое рандо-

мизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в гибких дозах венлафаксина-ХР показало его превосходство по сравнению с плацебо у больных с СТР [31]. В нескольких многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях обратимого ИМАО моклобемида его эффективность была незначительной [108]. В некоторых исследованиях была показана эффективность антиконвульсантов прегабалина [57, 96] и габапентина [95] при лечении СТР.

Для краткосрочного лечения СТР высокоэффективны БД [67]. Так, клоназепам превосходил в РКИ плацебо [49]. В то же время неожиданные результаты были получены в одном из сравнительных исследований комбинации пароксетина и клоназепама при СТР, которые не продемонстрировали более быстрой редукции симптоматики по сравнению с пароксетином и плацебо, однако эта комбинация обнаружила тенденцию к лучшим исходам, чем пароксетин и плацебо [111]. Несмотря на высокую (сопоставимую с СИОЗС) эффективность БД при СТР, при их длительном применении могут развиваться когнитивные побочные эффекты и синдром зависимости, кроме того, достаточно высок риск рецидива после их отмены [45].

Социальное тревожное расстройство – это хроническое заболевание, которое требует длительного лечения. В настоящее время принято считать, что длительность лечения должна составлять не менее 12 месяцев. В качестве терапии прежде всего рекомендован прием венлафаксина, СИОЗС и моклобемида. Существуют несколько исследований, в которых при лечении СТР обнаружено превосходство КБТ по сравнению с «психологическим плацебо» [46]. Однако некоторые исследования не подтверждают преимущества психотерапии, что указывает как на необходимость совершенствования форм оказания психотерапевтической помощи, так и на наличие когорты пациентов, курация которых невозможна без психофармакотерапии.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Посттравматическое стрессовое расстройство развивается после тяжелого дистресса, который был сопряжен с физическим повреждением или угрозой физического вреда. Состояние характеризуется повторяющимися (навязчивыми) тягостными воспоминаниями о событии, кошмарами, чувством повторного переживания опыта с иллюзиями, галлюцинациями, интенсивными стрессами при каком-либо напоминании о травме. Часто присутствуют избегание мест, событий или общения, связанных

с травмой, неспособность вспомнить важные аспекты травмы. *Сложность диагностики и терапии ПТСР связаны с его промежуточным положением между ТР («неврозами») и острыми реакциями на стресс (расстройством адаптации, реактивная депрессия).* Однако несмотря на реактивный характер заболевания ПТСР имеет сходные с основными ТР нейрохимические механизмы развития. Поэтому принципы его терапии довольно близки к принципам лечения ТР.

Для терапии ПТСР СИОЗС являются препаратами первого выбора. Эффективность этой группы антидепрессантов была показана в большом количестве РКИ. Эффективность при лечении ПТСР доказана для пароксетина [124], сертралина [118], флувоксамина [83]. Есть данные об успешном применении венлафаксина [65] и мirtазапина [71]. Для лечения ПТСР использовались ТЦА – имипрамин [61] и amitриптилин [50]. Однако эффективность ТЦА при ПТСР нуждается в дополнительном изучении в соответствии с современными критериями доказательной медицины.

Бензодиазепины не обнаружили достаточной эффективности при терапии ПТСР. Однако на этапе острого периода (первые сутки) успешно используются БД с коротким периодом полувыведения (алпразолам, лоразепам) или инъекционные формы (диазепам, феназепам). Так, есть данные об эффективности алпразолама при редукции тревожного компонента ПТСР [40], однако применение БД связано с высоким риском развития зависимости или синдрома отмены [66]. Важную роль, начиная с первых часов после психотравмы, играет психотерапия. На более поздних этапах ПТСР значение психотерапии возрастает, хотя до настоящего времени доказательных данных об эффективности психотерапии в лечении ПТСР недостаточно.

За последние 10 лет наряду с препаратами, подтвердившими свою эффективность длительным клиническим использованием, в арсенале противотревожных средств появился ряд новых препаратов. В связи с тем, что они относятся к разным группам психотропных препаратов (антидепрессанты, антиконвульсанты, атипичные антипсихотики), а исследования их эффективности проводилось по принципу монотерапии, их появление поставило ряд клинических вопросов, таких как взаимодействие новых и традиционных групп препаратов, рекомендации поэтапной терапии ТР, а также подбор наиболее эффективных комбинаций препаратов различных групп при борьбе с резистентными или коморбидными ТР. Также очевидно, что в ближайшее время прогресс в терапии расстройств тревожного спектра будет связан с мультидисциплинарным подходом и поиском новых эффективных комбинаций психофармакотерапии и психотерапии.

Список литературы

1. Аведисова А.С., Чахава В.О., Лесс Э.Ю., Малыгин Я.В. Новый анксиолитик «Афобазол» при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 16–19.
2. Аведисова А.С., Чахава В.О., Борукаев Р.Р. Эффективность афобазола при генерализованном тревожном расстройстве в условиях длительной терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 5. С. 20–23.
3. Авруцкий Г.Я., Александровский Ю.А., Березова Н.Ю. и др. Применение нового транквилизатора феназепама в психиатрической практике // Журн. невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 1979. – № 3. – С. 344–350.
4. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1981. – 496 с.
5. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
6. Барлоу Д. Клиническое руководство по психическим расстройствам. – СПб.: Питер, 2010. – 576 с.
7. Вейн А.М., Мосолов С.Н. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – СПб.: Медицинское информационное агенство, 1994. – 340 с.
8. Вихляев Ю.И., Воронина Т.А., Фармакология феназепама // Экспресс-информация: Новые лекарственные препараты. – М.: ВНИИМИ. – 1978. – № 3. – С. 2–16.
9. Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Место феназепама в современном применении бензодиазепиновых транквилизаторов // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 2. – С. 26–29.
10. Дубницкая Э.Б., Басов А.М. Применение феназепама при терапии невротических состояний // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1978. – № 9. – С. 1382–1388.
11. Краснов В.Н. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике // Рос. мед. журн. – 2001. – № 25. – С. 1187–1191.

12. Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 2. – С. 20–26.
13. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 21–37.
14. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2012. – С. 211–231.
15. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
16. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 211–231.
17. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Новый анксиолитик афобазол: результаты сравнительного климического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Экстривыпуск. – С. 17–23.
18. Нухлер Ю.Л., Точилова В.А. Опыт применения феназепам для лечения больных психозами // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1980. – № 6. – С. 919–290.
19. Психофармакологические и противозлептические препараты, разрешенные к применению в России / под ред. С.Н. Мосолова. – Изд. 2-е. – М.: БИНОМ, 2004. – 302 с.
20. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007. – 222 с.
21. Смелевич А.Б., Мазаева Н.А., Голованова Л.А., Дубницкая Э.Б. Дифференцированная фармакотерапия невротических состояний (сравнительная эффективность производных бензодиазепина) // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1976. – № 2. – С. 255–262.
22. Феназепам / С.А. Андронати, Г.Я. Авруцкий, А.В. Богатский и др.; отв. ред. А.В. Богатский; АН Украины. – Физ.-хим. ин-т. – Киев: Наук. думка, 1982. – 288 с.
23. Холмогорова А.Б. Две конфликтующие методологии в исследованиях психотерапии и ее эффективности: поиск третьего пути // Консультативная психология и психотерапия. – 2010. – № 1. – С. 14–37.
24. Allgulander C. et al. WCA recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder // CNS Spectrums. – 2003. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P. 53–61.
25. Andersch S., Rosenberg N.K., Kullingsjo H. et al. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study // Acta Psychiatr Scand. – 1991. – Suppl. 365. – P. 18–27.
26. Amore M., Magnani K., Cerisoli M. et al. Panic disorder. A long-term treatment study: Fluoxetinevs imipramine // Hum Psychopharmacol Clin Exp. – 1999. – Vol. 14. – P. 429–434.
27. Bakish D., Hooper C.L., Fiteau M.J. et al. A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia // Psychopharmacol Bull. – 1996. – Vol. 32. – P. 135–141.
28. Bakker A., van Dyck R., Spinhoven P. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder // J Clin Psychiatry. – 1999. – Vol. 60. – P. 831–838.
29. Ballenger J.C., Wheaton D.E., Steiner M. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder // Am J Psychiatry. – 1998. – Vol. 155. – P. 36–42.
30. Ballenger J.C., Burrows G.D., DuPont R.L. et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45. – P. 413–422.
31. Baldwin D., DeMartinis N., Mallick R. et al. Patient-reorted functioning in SAD and improvement with treatment: a comparison of venlafaxine XR, paroxetine, and placebo // Program and abstracts of the International Congress of Biological Psychiatry. – Sydney, Australia. – 2004. – Feb. 9–13.
32. Baldwin D.S., Huusom A.K.T., Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder // Br J Psychiatry. – 2006. – Vol. 189. – P. 264–272.
33. Bandelow B., Brooks A., Pekrun G. et al. The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial // Pharmacopsychiatry. – 2000. – Vol. 33. – P. 174–181.
34. Bandelow B., Behnke K., Lenoir S. Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: A multinational randomized double-blind 15 week study // Eur Neuropsychopharmacol. – 2002. – Vol. 12. – P. 364–364.
35. Bandelow B. Sertraline and exposure therapy in social phobia // Br J Psychiatry. – 2004. – Vol. 184. – P. 271.
36. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress // Jour WFSBP. – 2008. – Vol. 9, No 4. – P. 248–312.
37. Barlow D.H., Gorman J.M., Shear M.K. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. – 2000. – Nov. 15. – No 284 (19). – P. 2450.
38. Biondi M., Picardi A. Attribution of improvement to medication and increased risk of relapse of panic disorder with agoraphobia [comment] // Psychother Psychosom. – 2003. – Vol. 72, No 2. – P. 110–111.
39. Bradwejn J., Ahokas A., Stein D.J. Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder: flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study // Br J Psychiatry. – 2005. – Vol. 187. – P. 352–359.
40. Braun P., Greenberg D., Dasberg H. Core symptoms of PTSD unimproved by alprazolam treatment // J Clin Psychiatry. – 1990. – Vol. 51. – P. 236–238.
41. Brawman-Mintzer O., Knapp R.G., Rynn M. et al. Sertraline treatment for generalized anxiety disorders: a randomized, double-blind study // J Clin Psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – P. 874–881.
42. Bystritsky A., Rosen R.M., Murphy K.J. et al. Double-blind pilot trial of desipramine versus fluoxetine in panic patients // Anxiety. – 1994. – Vol. 1. – P. 287–290.
43. CNCPs. Cross-national collaborative panic study. Drugtreatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo // Br J Psychiatry. – 1992. – Vol. 160. – P. 191–202.
44. Charney D.S., Woods S.W. Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam // J Clin Psychiatry. – 1989. – Vol. 50. – P. 418–423.
45. Connor K.M., Davidson J.R., Potts N.L. et al. Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia // J Clin Psychopharmacol. – 1998. – Vol. 18. – P. 373–378.
46. Cottraux J., Bouvard M.A., Millery M. Combining Pharmacotherapy with cognitive-behavioral interventions for obsessivecompulsive disorder // Cogn Behav Ther. – 2005. – Vol. 34. – P. 185–192.
47. Curtis G.C., Massana J., Udina C. et al. Maintenance drug therapy of panic disorder // J Psychiatr Res. – 1993. – Vol. 27 (Suppl. 1). – P. 127–142.
48. Davidson J.R., Malik M.L., Sutherland S.N. Response characteristics to antidepressants and placebo in post-traumatic stress disorder // Int Clin Psychopharmacol. – 1993. – Vol. 12. – P. 291–296.
49. Davidson J.R.T., Potts N., Richichi E. et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo // J Clin Psychopharmacol. – 1993. – Vol. 13. – P. 423–428.
50. Davidson J.R., Kudler H., Saunders W.B. et al. Predicting response to amitriptyline in post-traumatic stress disorder // Am J Psychiatry. – 1993. – Vol. 150. – P. 1024–1029.
51. Davidson J.R., DuPont R.L., Hedges D. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 1999. – Vol. 60. – P. 528–535.
52. Davidson J.R., Foa E.B., Huppert J.D. et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia // Arch Gen Psychiatry. – 2004. – Vol. 61. – P. 1005–1013.
53. Davidson J.R.T., Wittchen H.U., Llorca P.M. et al. Duloxetine 60 to 120 mg once daily for the prevention of relapse in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. – 2007. – Poster. – ACNP, Boca Raton. – P. 913.
54. Den Boer J.A., Westenberg H.G. Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin // Psychopharmacology (Berlin). – 1990. – Vol. 102. – P. 85–94.
55. Dunner D.L., Ishiki D., Avery D.H. et al. Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study // J Clin Psychiatry. – 1986. – Vol. 47. – P. 458–460.
56. Dyukova G.M., Shepeleva I.P., Vorob'eva O.V. Treatment of negative crises (panic attacks) // Neurosci Behav Physiol. – 1992. – Vol. 22. – P. 343–345.
57. Feltner D.E., Pollack M.H., Davidson J.R.T. et al. A placebo-controlled, double-blind study of pregabalin treatment of social phobia: outcome and predictors of response // J Eur Coll Neuropsychopharmacol. – 2000. – Vol. 10 (Suppl. 3). – P. 345.
58. Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky S.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder // J Clin Psychopharmacol. – 2003. – Vol. 23. – P. 240–249.
59. Ferguson J.M., Khan A., Mangano R. et al. Relapse prevention of panic disorder in adult outpatient responders to treatment with venlafaxine extended release // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68. – P. 58–68.
60. Ferreri M., Hantouche E.G., Billardon M. Interet de l'hydroxyzine dans le trouble anxiete generalisee: etude controle en double aveugle versus placebo // Encephale. – 1994. – Vol. 20. – P. 785–791.
61. Frank J.B., Kosten T.R., Giller E.L. A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder // The American Journal of Psychiatry. – 1988. – Vol. 145, No 10. – P. 1289–1291.
62. Goddard A.W., Brouette T., Almai A. et al. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder // Arch Gen Psychiatry. – 2001. – Vol. 58. – P. 681–686.
63. Gorman J.M. Treatment of generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 2002. – Vol. 63 (Suppl. 8). – P. 17–23.
64. Hackett D. Venlafaxine XR in the treatment of anxiety // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – Suppl. 406. – P. 30–35.
65. Hammer M.B., Frueh B.C. Response to venlafaxine in a previously antidepressant treatment-resistant combat veteran with post-traumatic disorder // Int. Clin. Psychopharmacol. – 1998. – Vol. 13. – P. 233–234.
66. Jacobson L.K., Southwick S.M., Kosten T.R. Substance use disorders in patient with PTSD a review of the literature // Am J Psychiatry. – 2001. – Vol. 158. – P. 1184–1190.
67. Jefferson J.W. Benzodiazepines and anticonvulsants for social phobia (social anxiety disorder) // J Clin Psychiatry. – 2001. – Vol. 62 (Suppl. 1). – P. 50–53.
68. Kasper S., Loft H., Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder // Program and abstracts of the XII World Congress of Psychiatry. – Yokohama, Japan. – 2002. – Aug. 24–29.
69. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey // Arch Gen Psychiatry. – 1994. – Vol. 51. – P. 8–12.
70. Kessler R.C., Andrade L.H., Bijl R.V. et al. The effects of comorbidity on the onset and persistence of generalized anxiety disorder in the ICPE surveys // International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Psychol Med. – 2002. – Vol. 32. – P. 1213–1225.
71. Kim W., Pae C.U., Chae J.H. et al. The effectiveness of mirtazapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: a 24-week continuation therapy // Psychiatry Clin Neurosci. – 2005. – Vol. 59, No 6. – P. 743–747.
72. Klein D. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes // Psychopharmacology. – 1964. – Vol. 5. – P. 397–408.
73. Lader M., Scotto J.C. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder // Psychopharmacology (Berlin). – 1998. – Vol. 139. – P. 402–406.
74. LaLonde C.D., Van Lieshout R.J. Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // J Clin Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 31, No 3. – P. 326–333.
75. Lecrubier Y., Bakker A., Dunbar G. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators // Acta Psychiatr Scand. – 1997. – Vol. 95. – P. 145–152.

76. Lepine J.P. The epidemiology of anxiety disorders: Prevalence and societal costs // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (Suppl. 14). – P. 4–8.
77. Lepola U.M., Wade A.G., Leinonen E.V. et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – No 2. – P. 528–534.
78. Liebowitz M.R., Stein M.B., Tancer M. et al. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – P. 66–74.
79. Liebowitz M.R., DeMartinis N.A., Weihs K. et al. Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – P. 785–792.
80. Livingston M.G. Benzodiazepine dependence // *Br J Hosp. Med.* – 1994. – Vol. 51. – P. 281–286.
81. Lundborg P.D., Wolkow R., Smith W.T. et al. Sertraline in the treatment of panic disorder: A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation // *Br J Psychiatry*. – 1998. – Vol. 173. – P. 54–60.
82. Lydiard R.B., Lesser I.M., Ballenger J.C. A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder // *J Clin Psychopharmacol.* – 1992. – Vol. 12. – P. 96–103.
83. Marmar C.R., Schoenfeld F., Weiss D.S. et al. Open trial of Fluvoxamine treatment for combat-related PTSD // *J Clin Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57 (Suppl. 8). – P. 66–72.
84. Marshall J.R. The psychopharmacology of social phobia // *Bull Meninger. Clin.* – 1992. – Vol. 56, No 2. – P. 29–41.
85. Martenyi F., Brown E.B., Zhang H. et al. Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – P. 199–206.
86. Michelson D., Lydiard R.B., Pollack M.H. et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group // *Am J Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155. – P. 1570–1577.
87. Michelson D., Allgulander C., Dantendorfer K. et al. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder: randomized, placebo-controlled trial // *Br J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 179. – P. 514–518.
88. Montgomery S.A., Tobias K., Zornberg G.L. et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67. – P. 771–782.
89. Moroz G., Rosenbaum J.F. Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60. – P. 604–612.
90. Nair N.P., Bakish D., Saxena B. et al. Comparison of fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of outpatients with panic disorder // *Anxiety*. – 1996. – Vol. 2. – P. 192–198.
91. Noyes R., Burrows G.D., Reich J.H. et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder // *J Clin Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57. – P. 349–355.
92. Nutt D.J., Ballenger J. Anxiety disorders. Panic disorder and Social anxiety disorder. – London: M. Dunitz, 2003.
93. Nutt D., Ballenger J. Anxiety disorders. Generalized anxiety disorder, Obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder. – London: M. Dunitz, 2003.
94. Nutt D.J. Death by tricyclic: the real antidepressant scandal? // *J Clin Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 19. – P. 123–124.
95. Pande A.C., Davidson J.R., Jefferson J.W. et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 341–348.
96. Pande A.C., Feltner D.E., Jefferson J.W. et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study // *J Clin Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 141–149.
97. Pollack M.H., Feltner D.E., Davidson J.R. et al. A placebo-controlled, double-blind study of pregabalin treatment of generalized anxiety disorder // Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the ACNP. – Waikoloa, Hawaii. – 2001. – Dec. 9–14.
98. Pollack M.H., Allgulander C., Banelow B. et al. WCA recommendations for the long-term treatment of panic disorder // *CNS Spectr.* – 2003. – Vol. 8, No 8 (Suppl. 1). – P. 17–30.
99. Pollack M., Mangano R., Entsuah R. et al. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder // *Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 194. – P. 233–242.
100. Rapaport M.H., Wolkow R., Rubin A. et al. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long-term study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2001. – Vol. 104. – P. 289–298.
101. Rickels K., Downing R., Schweizer E. et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder // A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. – 1993. – No 10 (11). – P. 884–895.
102. Rickels K., Schweizer E. Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation // *J Clin Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 12–18.
103. Rickels K., Pollack M.H., Sheehan D.V. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 968–974.
104. Rickels K., Rynn M. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (Suppl. 14). – P. 9–16.
105. Rickels K., Pollack M.H., Feltner D.E. et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62. – P. 1022–1030.
106. Rosenbaum J.F., Moroz G., Bowden C.L. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuation. Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group // *J Clin Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 390–400.
107. Rynn M., Russell J., Erickson J. et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial // *Depress Anxiety*. – 2008. – Vol. 25. – P. 182–189.
108. Schneier F.R., Goetz D., Campeas R. et al. Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia // *Br J Psychiatry*. – 1998. – Vol. 172. – P. 70–77.
109. Schneier F.R., Blanco C., Campeas R. et al. Citalopram treatment of social anxiety disorder with comorbid major depression // *Depress Anxiety*. – 2003. – Vol. 17. – P. 191–196.
110. Schweizer E., Pohl R., Balon R., Fox I., Rickels K., Yeragani V.K. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder // *Pharmacopsychiatry*. – 1990. – Vol. 23. – P. 90–93.
111. Seedat S., Stein M.B. Double-blind, placebo-controlled assessment of combined clonazepam with paroxetine compared with paroxetine monotherapy for generalized social anxiety disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 244–248.
112. Sheehan D.V. The management of panic disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (Suppl. 14). – P. 17–21.
113. Sheehan D.V., Iyengar M.K., Burnham D.B., Beebe K.L. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine HCL in panic disorder // Program and abstracts of the International Congress of Biological Psychiatry. – Sydney, Australia. – 2004. – Febr. 9–13.
114. Sheehan D.V., Burnham D.B., Iyengar M.K. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66. – P. 34–40.
115. Spiegel D.A. Psychological strategies for discontinuing benzodiazepine treatment // *J Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 17–22.
116. Stein M.B., Fyer A.J., Davidson J.R. et al. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – P. 756–760.
117. Stein D.J., Stein M.B., Goodwin W., Kumar R., Hunter B. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in more generalized and in less generalized social anxiety disorder // *Psychopharmacology (Berl.)* – 2001. – Vol. 158. – P. 267–272.
118. Stein D.J., Ahokas A., Fabiano A. Agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study (Poster) // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 17 (Suppl. 4). – P. 509.
119. Stein M.B., Kerridge C., Dimsdale J.E. Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients // *J Trauma Stress*. – 2007. – Vol. 20. – P. 923–932.
120. Stahl S.M., Gergel I., Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – P. 1322–1327.
121. Strand M., Hetta J., Rosen A., Sorensen S., Malmstrom R., Fabian C. et al. A double-blind, controlled trial in primary care patients with generalized anxiety: a comparison between buspirone and oxazepam // *J Clin Psychiatry*. – 1990. – Vol. 51 (Suppl.). – P. 40–45.
122. Tesar G.E., Rosenbaum J.F., Pollack M.H. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder // *J Clin Psychiatry*. – 1991. – Vol. 52. – P. 69–76.
123. Tiller J.W., Bouwer C., Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. International Panic Disorder Study Group // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 1999. – Vol. 249 (Suppl. 1). – P. 7–10.
124. Tucker P., Zaninelli R., Yehuda R. et al. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial // *J Clin Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62. – P. 860–868.
125. Uhlenhuth E.H., Matuzas W., Glass R.M. Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine // *J Affect Disord.* – 1989. – Vol. 17. – P. 261–270.
126. Wade A.G., Lepola U., Koponen H.J. et al. The effect of citalopram in panic disorder // *Br J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 170. – P. 549–553.
127. Wittchen H.U., Hoyer J. Generalized anxiety disorder: nature and course // *J Clin Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62 (Suppl. 11). – P. 20–21.
128. Zitron C.M., Klein D.F., Woerner M.G. Treatment of phobias. I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo // *Arch Gen Psychiatry*. – 1983. – Vol. 40. – P. 125–138.

Current trends in the treatment of anxiety disorders

Ladygensky M., Gorodnichev A., Kostyukova E.

Moscow research Institute of psychiatry

SUMMARY. In an article in accordance with the methods of evidence-based medicine provides an overview of the current data on the treatment of anxiety disorders spectrum. Summarizes the epidemiology and different ways of drug therapy of anxiety disorders, including antidepressants, tranquilizers, atypical antipsychotics, anticonvulsants, and beta-blockers. Given the comparative analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of these groups of drugs with panic disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and post-traumatic stress disorder. Based on the analysis of literature data suggested clinical guidelines for the treatment of all anxiety problems.

KEY WORDS: anxiety disorders, panic disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and post-traumatic stress disorder, antidepressants, tranquilizers, atypical antipsychotics, anticonvulsants, and beta-blockers, benzodiazepines.

CONTACTS: ekostyukova@gmail.com

Ведение больных шизофренией во время беременности и в послеродовом периоде

Ушкалова А.В.¹, Ушкалова Е.А.²

¹ ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей и клинической фармакологии

РЕЗЮМЕ. Проблема лечения шизофрении в период беременности и лактации крайне актуальна в связи с широкой распространенностью и неблагоприятными последствиями для матери, плода и ребенка как самого заболевания, так и лекарственных средств (ЛС), применяемых для его лечения.

Беременность и послеродовой период сопряжены с повышенным риском обострения шизофрении и возникновением новых случаев заболевания, в то время как тщательно разработанная, желательна в прегравидарном периоде, тактика ведения пациентки может существенно снизить риск неблагоприятных последствий. В статье обобщены современные данные об эпидемиологии шизофрении во время гестации и в послеродовом периоде, влиянии заболевания на течение и исход беременности, а также о влиянии беременности на течение заболеваний. Приводятся рекомендации по планированию и ведению беременности у женщин с шизофренией, обсуждаются польза и риски фармакотерапии у беременных и кормящих грудью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, беременность, фармакотерапия, послеродовой период.

КОНТАКТ: annaushk@yandex.ru

Лечение шизофрении в период беременности вызывает большие сложности, связанные с риском возникновения неблагоприятных последствий для матери и плода в результате наличия у самого заболевания и воздействия лекарственных средств (ЛС), применяемых для его лечения. При этом, по данным эпидемиологических исследований, число беременностей у женщин с шизофренией значительно увеличилось в последние десятилетия и в экономически развитых странах уже существенно не отличается от такового у женского населения в целом [25, 47]. Этому способствовали новые принципы организации психиатрической помощи и широкое применение атипичных антипсихотиков, не приводящих к гиперпролактинемии и улучшающих социальные контакты [39].

Фертильность женщин с шизофренией выше, чем мужчин, что, по-видимому, обусловлено гендерными особенностями течения заболевания [13]. В целом у женщин заболевание протекает легче, чем у мужчин. Кроме того, для женщин характерна более высокая социальная и сексуальная активность, особенно в первые 15 лет после дебюта шизофрении [39, 50].

Беременность не оказывает протективного действия на развитие рецидивов заболевания [15]. Риск развития рецидива увеличивается в случае отмены лекарственной терапии в период гестации, особенно если отмена препаратов проводилась быстро. Дебют шизофрении в период беременности является редкостью, однако новые случаи заболевания, впервые возникшие в этот период, отличаются неблагоприятным течением [1].

У женщин с шизофренией чаще, чем у психически здоровых женщин, наблюдаются акушерские осложнения, включая преждевременные роды, низкую массу тела ребенка при рождении и его низкую оценку по шкале Апгар, задержку роста плода, аномалии плаценты, антенатальные кровотечения, врожденные мальформации, мертворождения и перинатальную смертность, в том числе связанную с синдромом внезапной смерти [30, 34, 43, 56, 59]. В ряде исследований показано, что шизофрения является независимым фактором риска развития врожденных ано-

малий и перинатальной смертности [27, 28, 46, 49]. У больных шизофренией чаще возникает необходимость в индукции и аугментации родов, оперативном родоразрешении, ручном пособии при родах через естественные родовые пути и амниотомии [9, 28].

Предполагают, что акушерские осложнения вызваны преимущественно не самим заболеванием, а связанным с ним рискованным поведением, в том числе неупорядоченной сексуальной жизнью, злоупотреблением психоактивными веществами и курением, а также недостаточным использованием большими пренатальной помощи [3, 18, 36, 38, 54]. Развитию акушерских осложнений у женщин с шизофренией могут способствовать сопутствующие соматические заболевания, которыми они страдают чаще, чем психически здоровые женщины [48], и плохой нутриционный статус, характерный для многих беременных с шизофренией [26].

Наиболее часто неблагоприятные исходы, включая мертворождения, встречаются в случаях, когда эпизоды обострения шизофрении развиваются во время гестации [43]. В то же время хорошо контролируемое заболевание оказывает минимальный негативный эффект на исход беременности [28]. В этой связи крайне важным этапом для больных шизофренией является планирование беременности и подготовка к ней [11]. В период планирования беременности психиатрам совместно с акушерами, терапевтами и педиатрами необходимо разработать подробный план ведения гестации и при необходимости решить вопрос об изменении терапии.

Женщинам с тяжелым течением заболевания попытки зачатия рекомендуется начинать не ранее, чем через год после наступления ремиссии [12]. До этого срока им следует обеспечить надежную контрацепцию. Оптимальным методом контрацепции для больных шизофренией является применение длительно действующих инъекционных гормональных препаратов, например депо медроксипрогестерона ацетата [16]. Оральные контрацептивы плохо подходят этой категории пациенток, поскольку им трудно соблюдать режим их применения. Недостатком оральных контрацептивов является их потенци-

альное негативное влияние на аффективную сферу больных шизофренией [41]. Кроме того, метаболизм и, соответственно, эффективность оральных контрацептивов могут изменяться под влиянием многих ЛС, а также под воздействием курения [51, 52]. Оральные контрацептивы способны вступать в клинически значимые взаимодействия с клозапином, приводя к повышению его уровня в крови и развитию побочных эффектов [20]. В случае отмены оральных контрацептивов концентрации клозапина в крови снижаются, что может быть причиной снижения его эффективности. При применении других лекарственных форм гормональных контрацептивов (трансдермальных пластырей и гелей, подкожных имплантов, вагинальных колец или спреев) гормоны поступают в общий кровоток, минуя печень, поэтому не вступают в лекарственные взаимодействия [52].

Сопутствующие заболевания, например, ожирение и сахарный диабет, повышают риск сердечно-сосудистых осложнений при применении и контрацептивов, и антипсихотиков, поэтому женщинам с избыточной массой тела, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, мигренью, выкуривающим более 15 сигарет в день, а также с семейным анамнезом рака молочной железы следует предложить негормональные методы контрацепции [41, 51, 53]. Преимуществом барьерных методов в случае, если женщина способна их правильно применять, является защита от ВИЧ-инфекции. Поскольку у больных шизофренией высока вероятность случайных половых контактов, с ними следует обсудить вопрос о применении неотложной (посткоитальной) контрацепции [52].

Подготовка к беременности

Все необходимые изменения в фармакотерапии следует, по возможности, проводить в предгравидарном периоде, чтобы не подвергать плод множественному лекарственному воздействию. Вопрос о применении психотропных препаратов в период гестации решается с учетом анамнеза заболевания, уровня функционирования женщины и тщательного взвешивания соотношения польза/риск ЛС и отсутствия фармакотерапии. При принятии решения о лечении следует максимально учитывать взгляды, желания, страхи и приоритеты больной, которой необходимо в доступной форме объяснить преимущества и недостатки лекарственной терапии, возможные осложнения при отсутствии лечения, включая риск развития психоза во время беременности, а также важность пренатальной помощи для нее самой и ее плода [2–4, 11, 41, 52].

При выборе фармакотерапии для женщины, уже получавшей психотропные средства, большое значение имеет ответ на лечение в анамнезе. Проводить смену антипсихотика, позволявшего хорошо контролировать заболевание в предгравидарном периоде, не рекомендуется [21].

Антипсихотики I поколения и рисперидон, вызывающие гиперпролактинемия и нарушения менструального цикла, могут вызывать проблемы с зачатием, поэтому женщинам, получающим эти препараты в период планирования беременности, необходимо измерять уровень пролактина в плазме крови в состоянии низкого стресса (через 4 ч после пробуждения и более

чем через 1 ч после еды) [8]. Аменорея обычно возникает при уровне пролактина выше 60 нг/мл (норма 5–25 нг/мл) [61]. При выявлении гиперпролактинемии переключение на препараты II поколения (например, оланзапин, zipразидон, арипипразол или кветиапин) нежелательно, так как их применение во время беременности изучено хуже. Можно попробовать снизить дозу типичного антипсихотика или добавить к нему агонисты дофамина – бромокриптин (2,5–7,5 мг 2 раза в сутки) либо катерголин (0,5 мг/нед) [8]. Бромокриптин в низких дозах не вызывает обострения психоза. Влияние катерголина на психотические симптомы не оценивалось, его преимуществами перед бромокриптином являются более редкое введение (1–2 раза в неделю) и лучшая переносимость. Бромокриптин достаточно часто вызывает тошноту, для уменьшения которой препарат рекомендуется принимать во время еды.

Следует также иметь в виду, что антипсихотики фенотиазиновой структуры могут приводить к ложноположительным результатам тестов на беременность и таким образом затруднять ее диагностику [13]. Для выявления беременности у женщин детородного возраста с нарушениями менструального цикла следует измерять уровни β -ХГЧ в крови.

Депо-препараты в связи с недостатком данных о безопасности в период беременности, сложностями с коррекцией дозы и риском персистенции экстрапирамидных симптомов у новорожденного в течение нескольких месяцев следует оставлять в назначениях только женщинам со стабилизированным состоянием, у которых существует высокий риск развития рецидива при переключении на другую лекарственную форму [8, 61].

Применение атипичных антипсихотиков во время беременности считается оправданным лишь у женщин с плохим терапевтическим ответом в анамнезе на препараты I поколения [16, 44]. В связи с этим в период подготовки к беременности рекомендуется рассмотреть вопрос о переключении женщины, получающей препараты II поколения, на более безопасные ЛС. Однако в каждом конкретном случае следует взвешивать риск рецидива при переходе на другой препарат и пользу для матери и плода. Эксперты Британской ассоциации психофармакологии в период планирования беременности рекомендует перевести на другой антипсихотик женщин с факторами риска развития сахарного диабета, получающих оланзапин (за исключением случаев, когда анамнез позволяет предположить, что переключение на другой препарат значительно повышает риск рецидива) [8]. В то же время они не рекомендуют отменять клозапин, поскольку в данном случае риск развития рецидива, как правило, превышает риск неблагоприятного влияния препарата на углеводный обмен. Другие эксперты, напротив, считают, что в предгравидарном периоде необходимо рассмотреть возможность замены клозапина в связи с риском развития агранулоцитоза у плода/новорожденного [63].

Данные о применении арипипразола и сертиндола в период гестации крайне ограничены, поэтому, по мнению британских экспертов, их можно применять только у пациенток, не отвечающих на лечение другими препаратами [8].

Zipразидон в исследованиях на животных вызывал тератогенные эффекты в дозах, аналогичных

терапевтическим у людей [21]. Данные о его применении во время беременности у людей ограничены, но имеется сообщение о развитии расщелины нёба у ребенка большой шизофренией, принимавшей зипразидон на протяжении всей беременности [45]. Рутинного применения зипразидона во время беременности рекомендуется избегать.

В настоящее время опубликованы данные об исходах 227 беременностей у женщин, принимавших кветиапин [21]. Имеющаяся на сегодняшний день информация недостаточна для оценки безопасности применения кветиапина на ранних сроках беременности, хотя на ее основании нельзя предположить наличие у него тератогенного потенциала. К достоинствам кветиапина относятся более низкая степень его проникновения через плаценту по сравнению с другими атипичными антипсихотиками и галоперидолом, создание стабильных концентраций в сыворотке крови матери и отсутствие существенных изменений фармакокинетики на протяжении беременности [35, 42].

Женщинам, ранее не получавшим фармакотерапию, рекомендуется назначать антипсихотик I поколения, однако консенсуса в отношении препарата выбора нет. Наиболее хорошо изученными типичными антипсихотиками являются галоперидол, тиоридазин, флуфеназин, перфеназин, хлорпромазин и трифлуоперазин [16, 21]. Несмотря на определенную противоречивость результатов различных исследований, в целом применение этих препаратов во время беременности представляется достаточно безопасным [17, 22, 29, 47].

Авторы систематического обзора в качестве препарата первого выбора рекомендуют применять хлорпромазин [21]. Их аргументами в пользу хлорпромазина являются его лучшая изученность по сравнению с другими препаратами этого класса и отсутствие доказанного тератогенного действия. Однако при назначении антипсихотиков беременным наряду с безопасностью следует учитывать их эффективность. Низкопотентные производные фенотиазина во многих случаях могут не обеспечивать адекватный контроль психотической симптоматики. Некоторые авторы рекомендуют избегать применения низкопотентных антипсихотиков типа хлорпромазина в связи с их более выраженными побочными эффектами у матери, включая ортостатическую гипотензию [58]. В одном из мета-анализов показано, что низкопотентные антипсихотики, включая хлорпромазин, обладают более высоким потенциалом тератогенности, чем препараты с мощным антипсихотическим действием [2–4].

В связи с более выраженным антипсихотическим действием среди фенотиазинов на практике предпочтение обычно отдают трифлуоперазину или перфеназину [55]. С этой точки зрения в качестве препарата первого выбора у женщин, ранее не получавших фармакотерапию, может также рассматриваться галоперидол [55].

При назначении ЛС женщине, ранее не получавшей лечения, следует учитывать безопасность их применения не только во время беременности, но и в период лактации, даже в случае, если женщина не планирует кормить ребенка грудью [8]. Это обусловлено тем, что планы на грудное вскармливание могут измениться, а переключение на другой препа-

рат женщины, находящейся в стабильном состоянии, в наиболее опасный с точки зрения развития рецидива послеродовой период не рекомендуется.

Во всех случаях предпочтение следует отдавать монотерапии, так как применение высоких доз одного ЛС более безопасно, чем применение комбинации двух ЛС в низких дозах [8, 16]. Особо следует избегать комбинаций с препаратами, имеющими высокий тератогенный потенциал, например, вальпроевой кислотой и карбамазепином, а также с препаратами, оказывающими антихолинергическое действие, включая трициклические антидепрессанты и противопаркинсонические средства, так как есть данные о развитии тератогенных эффектов при их сочетании с антипсихотиками [61]. Совместное применение антихолинергических средств с галоперидолом может привести к снижению уровня галоперидола в крови, ухудшению симптомов шизофрении и развитию поздней дискинезии, с фенотиазинами – к снижению терапевтического эффекта антипсихотиков и повышению частоты антихолинергических побочных эффектов [10]. Антихолинергические препараты в период беременности могут вводиться только кратковременно в острых ситуациях, поэтому женщинам, нуждающимся в их применении, для коррекции экстрапирамидных расстройств следует рассмотреть вопрос о смене антипсихотика.

Препаратом выбора для лечения экстрапирамидных симптомов у матери является дифенгидрамин (димедрол), зарекомендовавший себя достаточно безопасным для плода [2–4]. Напротив, применение тригексифенидила и амантадина ассоциировалось с повышенным риском развития мальформаций [5].

За 3 месяца до предполагаемого зачатия женщинам, особенно с ожирением и дефицитом фолатов в рационе, рекомендуется начать принимать фолиевую кислоту в высокой дозе (5 мг/сут) и продолжать ее прием в первые 3 месяца беременности [8]. Целевой уровень фолатов в эритроцитах к началу беременности – 906 нм [7].

Период беременности

Возможные подходы к ведению больной шизофренией во время беременности включают:

- отказ от применения лекарств или снижение их дозы;
- продолжение применения препарата, который получала женщина, в период зачатия, беременности и родов;
- переключение на другой препарат [62].

Несмотря на то что применение психотропных препаратов во время беременности сопряжено с повышенным риском неблагоприятных исходов, у большинства женщин с шизофренией польза от фармакотерапии значительно превышает риск, связанный с обострением заболевания в период гестации. Вопрос об отмене ЛС хотя бы на первые 6–10 недель можно рассматривать у женщин с легким течением заболевания [14]. Отмену препарата, в том числе при наступлении незапланированной беременности, нельзя проводить резко [8]. Постепенная отмена ЛС позволяет значительно снизить риск развития обострения [61].

Женщинам с умеренными и тяжелыми симптомами рекомендуется продолжать фармакотерапию на

протяжении всей беременности, включая I триместр [7, 16]. У беременных с тяжелой формой шизофрении в случае отмены ЛС может развиваться психомоторное возбуждение, для купирования которого необходимы инъекционные антипсихотики и/или комбинации психотропных препаратов, включая бензодиазепины. Риски, связанные с возбуждением и эмоциональным стрессом, а также с фармакологическими вмешательствами, применяемыми для их купирования, значительно превышают риски, обусловленные адекватной поддерживающей фармакотерапией.

Отмена лекарственных препаратов также очень опасна для пациенток, у которых, несмотря на прием лекарств, не формируется полная ремиссия и часть симптомов заболевания сохраняется в межприступный период. При отмене фармакотерапии у них быстро наступает декомпенсация. Кроме того, поддерживающая фармакотерапия способствует повышению приверженности женщин выполнению других рекомендаций врача и в целом считается наиболее безопасной стратегией ведения беременных с шизофренией [2–4].

Антипсихотик следует применять в минимальной эффективной дозе. Суточную дозу антипсихотика необходимо делить на несколько приемов. Фармакокинетика ЛС по мере прогрессирования беременности может подвергаться существенным изменениям, что может потребовать коррекции их доз. Так, активность в печени CYP 1A2 цитохрома P450, который является основным изоферментом, принимающим участие в метаболизме оланзапина и клозапина, снижается, поэтому концентрации этих препаратов в крови к середине беременности повышаются, в связи с чем может возникнуть необходимость в снижении их дозы [32]. Напротив, активность других изоферментов цитохрома P450 может повышаться, вследствие чего может возникнуть потребность в повышении доз антипсихотиков, метаболизирующихся с их участием [50]. Проблема коррекции доз на протяжении беременности осложняется существенными индивидуальными различиями в метаболизме (быстрые и медленные инактиваторы), особенно в отношении препаратов, подвергающихся биотрансформации преимущественно с участием CYP 2D6 [50]. Индивидуальные особенности метаболизма и другие факторы, влияющие на эффективность и переносимость терапии, не позволяют разработать четких рекомендаций по изменению дозы конкретного антипсихотика на разных сроках беременности [50]. Дозы препаратов должны корректироваться индивидуально на основании результатов мониторинга и в течение всей беременности оставаться «минимальными эффективными».

У новорожденных, матери которых получали антипсихотики в III триместре, возможно развитие синдрома отмены и экстрапирамидных расстройств, для коррекции которых может понадобиться специфическая и поддерживающая терапия [6]. Эти осложнения возникают относительно редко и, как правило, не ассоциируются с отдаленными последствиями. Для снижения риска их развития можно начать постепенное снижение дозы антипсихотика (вплоть до полной отмены) за 2 недели до предполагаемого срока родов. Однако пользу такого подхода для ребенка необходимо взвешивать с риском развития рецидива у матери в послеродовом периоде и с неблагоприятными

последствиями обострения, включая нарушение взаимосвязи между матерью и ребенком и способности женщины выполнять родительские обязанности. Многие эксперты считают тактику отмены препарата перед родами неоправданной.

На протяжении всего периода беременности необходим тщательный мониторинг эффективности и переносимости антипсихотиков, состояния матери и плода. Женщинам, получающим во время гестации клозапин или оланзапин, необходимо соблюдать низкоуглеводную диету и проводить скрининг сахарного диабета [8]. В случае повышения в плазме крови уровня глюкозы или гликированного гемоглобина на 24–28-й неделе беременности рекомендуется провести пробу на толерантность к глюкозе. Необходимость рутинного ультразвукового мониторинга размеров плода на поздних сроках беременности у женщин, получающих клозапин или оланзапин и/или имеющих чрезмерную прибавку массы тела, остается неясной [8]. Женщинам, получающим антипсихотики, следует осуществлять мониторинг ортостатической гипотензии, приводящей к нарушению кровоснабжения плаценты [52].

Роды и послеродовой период

Начало родов у больных шизофренией может проходить незамеченным, эти пациентки часто рожают за пределами медицинского учреждения или обращаются к врачу на поздней стадии с жалобами на боль в животе, газы или запоры [41]. Для определения предполагаемого срока родов больным шизофренией, особенно с острым психозом, рекомендуется проводить ультразвуковое исследование (УЗИ). Если женщина оказывается без должного наблюдения со стороны родственников или других людей, способных адекватно интерпретировать признаки родов, ее следует госпитализировать в акушерскую клинику за одну неделю до предполагаемого срока. В период родов женщина должна находиться под постоянным наблюдением, ей нужно оказывать психологическую поддержку, а в случае необходимости – и медикаментозную. На ранней стадии родов возбужденным женщинам можно ввести внутримышечно 50 мг хлорпромазина. На поздней стадии родов для купирования ажитации лучше применять анальгетики. Антипсихотические препараты в данном случае используют только для контроля психотических симптомов. У женщин, получивших внутримышечную инъекцию антипсихотика, повышен риск развития гипотензии во время эпидуральной анестезии, поэтому следует рассмотреть вопрос о применении у них общей анестезии [6].

Послеродовой период особенно опасен с точки зрения развития рецидива, который в течение года наблюдается у 24–75 % женщин с шизофренией [33, 40, 53]. Наиболее часто рецидив развивается в первые три месяца после родов, что может быть обусловлено снижением в этот период уровня эстрогенов. Риск развития послеродового психоза у больных шизофренией, согласно результатам мета-анализа 63 исследований, повышается в 7,86 раз [38], а его рецидив наблюдается у 15–25 % пациенток [31]. Симптомы послеродового психоза обычно возникают в первые 4 недели после родоразрешения и быстро нарастают. Наряду с гормональными изме-

нениями факторами риска развития послеродового психоза являются акушерские осложнения, депривация сна, дегидратация, разногласия в семье и повышенный психосоциальный стресс [52].

Женщины с психозом в послеродовом периоде подлежат обязательной госпитализации [54]. Наряду с психозом быстрое падение уровня эстрогенов ассоциируется с развитием послеродовой депрессии, которая у больных шизофренией встречается чаще, чем у психически здоровых женщин [54].

Ухудшение психического статуса матери в послеродовом периоде сопряжено с ухудшением выполнения ею родительских обязанностей и нарушением взаимодействия между матерью и ребенком, что может оказать длительное негативное влияние на когнитивное и поведенческое развитие последнего [32, 52]. В этот период возможны суицид, причинение матери вреда здоровью ребенку и неонатацид.

В послеродовом периоде женщина нуждается в тщательном мониторинге. Состояние больной шизофренией и ее ребенка должно регулярно оцениваться психиатром, акушером и педиатром, которым необходимо координировать тактику своих действий.

В случае если дозу ЛС снижали перед родами, в постнатальном периоде прием эффективной дозы необходимо восстановить как можно быстрее. В связи с быстрым снижением уровня эстрогенов после родов в это время может понадобиться применение более высоких доз антипсихотика, чем во время беременности. В послеродовом периоде, как правило, возникает потребность в повышении дозы антипсихотика и тем женщинам, которым не проводили отмену препарата перед родами [22].

Эффективной мерой профилактики рецидива в послеродовом периоде является социальная помощь больной шизофренией. Поскольку развитие рецидива может спровоцировать недостаток сна, ночное кормление сцеженным молоком или молочными смесями следует, по возможности, поручить другому человеку [41].

В случае если мать принимала типичные антипсихотики в конце беременности, необходимо мониторить наличие экстрапирамидных симптомов у новорожденного в течение нескольких дней [47].

При выявлении этих симптомов ребенку следует провести симптоматическую терапию. У новорожденных, матери которых принимали во время беременности клозапин, с целью выявления агранулоцитоза рекомендуется еженедельно в течение первых шести месяцев после родов определять уровень лейкоцитов в крови [29]. Случаи агранулоцитоза у плода не описаны, однако агранулоцитоз может развиваться у детей в первые шесть месяцев жизни, приводя к летальным исходам у 1/3 из них [57]. При этом факторы риска развития агранулоцитоза в перинатальном периоде неизвестны.

Большинство антипсихотиков выделяются с молоком, однако их уровень в молоке не превышает 10 % дозы матери, что сопряжено с низким риском развития нежелательных эффектов у ребенка, поэтому польза грудного вскармливания в большинстве случаев превышает риск, связанный с применением ЛС [6, 19]. Исключение составляет клозапин. Его применение в период кормления грудью в связи с кумуляцией в молоке при длительном использовании и риском серьезных побочных эффектов у новорожденных, включая судороги и агранулоцитоз, абсолютно противопоказано [14, 22, 23, 62]. Грудное вскармливание также нежелательно для детей с потенциальными нарушениями метаболизма ЛС, обусловленными выраженной незрелостью ферментативных систем (недоношенные дети) или заболеваниями новорожденного [24]. Женщины должны быть проинформированы о потенциальном риске и пользе приема ЛС в период кормления грудью, а также обучены распознаванию ранних признаков токсического воздействия фармакотерапии на детей [11, 51]. С целью снижения концентраций психотропных средств в молоке и риска развития нежелательных эффектов у ребенка их рекомендуется принимать сразу же после кормления грудью [24].

Таким образом, женщины с шизофренией требуют тщательного наблюдения в предгравидарный период, в течение всей беременности, во время родов и послеродовой период. Адекватный контроль заболевания у матери позволяет значительно улучшить исходы беременности и уменьшить риск осложнений у новорожденных.

Список литературы

- Петрюк П.Т. Шизофрения и беременность: состояние вопроса и пути решения // Психичне здоров'я. – 2009. – № 2. – С. 108–118.
- Период беременности и лактации: учеб. пособие. – 2013 – М.: ИНФРА-М, 284 с.
- Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А. Лечение психических заболеваний в период беременности // Фарматека. – 2013. – №10. – С. 76–85.
- Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А., Шифман Е.М., Мосолов С.Н. Фармакотерапия психических расстройств при беременности // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под. ред. С.Н. Мосолова – М., 2012. – С. 913–983.
- Altshuler L., Cohen L., Martin S. et al. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines // Am J Psychiatr. – 1996. – Vol. 153. – P. 592–596.
- American Pregnancy Association. <http://www.americanpregnancy.org/firstyearof-life/breastfeedingandbottle.html>
- Antenatal and Postnatal Mental Health: The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance // National Collaborating Centre for Mental Health (UK). – Leicester (UK): British Psychological Society, 2007.
- Barnes T.R. Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // J Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 25, No 5. – P. 567–620.
- Bennedsen B.E., Mortensen P.B., Olesen A.V. et al. Obstetric complications in women with schizophrenia // Schizophr Res. – 2001. – Vol. 47. – Suppl. 2–3. – P. 167–175.
- Borison R.L. Pharmacology of antipsychotic drugs // J Clin Psychiatr. – 1985. – Vol. 46. – Suppl. 4, Pt. 2. – P. 25–28.
- Brockington I., Chandra P., Dubowitz H. et al. WPA guidance on the protection and promotion of mental health in children of persons with severe mental disorders // World Psychiatry. – 2011. – Vol. 10. – P. 93–102.
- Buist A. Women's mental health: a life-cycle approach. – Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 269–282.
- Bundy H., Stahl D., MacCabe J.H. A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives // Acta Psychiatr Scand. – 2011. – Vol. 123. – Suppl. 2. – P. 98–106.
- Burt V.K., Hendrick V.C. Clinical manual of women's mental health: Manual of psychiatric care for the medically ill. – Arlington, VA, 2004.
- Casiano M.E., Hawkins D.R. Major mental illness and childbearing. A role for the consultation-liaison psychiatrist in obstetrics // Psychiatr Clin North Am. – 1987. – Vol. 1. – P. 35–51.
- Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Use of Psychiatric Medications during Pregnancy and Lactation // ACOG Practice Bulletin. – 2009. – Vol. 7. – P. 385–400.

17. Einarson A. Antipsychotic medication (safety/risk) during pregnancy and breastfeeding // *Curr Women's Health Rev.* – 2010. – Vol. 6. – P. 34–38.
18. Ellman L.M., Huttunen M., Lönnqvist J. et al. The effects of genetic liability for schizophrenia and maternal smoking during pregnancy on obstetric complications // *Schizophr Res.* – 2007. – Vol. 93. – Suppl. 1–3. – P. 229–236.
19. Fortinguerra F., Clavenna A., Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124, No 4. – P. 547–556.
20. Gabbay V., O'dowd M.A., Mamantavshvili M. et al. Clozapine and oral contraceptives: a possible drug interaction // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 621–622.
21. Gentile S., deTirreni C. Antipsychotic Therapy During Early and Late Pregnancy // *A Systematic Review Schizophr Bull.* – 2010. – Vol. 36, No 3. – P. 518–544.
22. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation // *Ann Pharmacother.* – 2004. – Vol. 38. – Suppl. 7–8. – P. 1265–1271.
23. Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding: a systematic review // *Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – Suppl. 4. – P. 666–673.
24. Hale T.W. *Medications and Mothers' Milk: A Manual of Lactational Pharmacology*. 12th ed. – Amarillo, TX: Hale Publishing, 2006.
25. Hauck Y., Rock D., Jackiewicz T. et al. Healthy babies for mothers with serious mental illness: A case management framework for mental health clinicians // *Int J of Mental Health Nursing.* – 2008. – Vol. 17. – P. 383–391.
26. Henderson D.C., Borba C.P., Daley T.B. et al. Dietary intake profile of patients with schizophrenia // *Ann Clin Psychiatry.* – 2006. – Vol. 18. – Suppl. 2. – P. 99–105.
27. Hironaka M., Kotani T., Sumigama S. et al. Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: A clinical study in a Japanese population // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2011. – Vol. 37. – Suppl. 10. – P. 1283–1289.
28. Hizkiyahu R., Levy A., Sheiner E. Pregnancy outcome of patients with schizophrenia // *Am J Perinatol.* – 2010. – Vol. 27 (1). – P. 19–23.
29. Iqbal M.M., Aneja A., Rahman A. et al. Evidence-based pharmacology: the potential risks of commonly prescribed antipsychotics during pregnancy and lactation // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 2. – P. 36–44.
30. Jablensky A.V., Morgan V., Zubrick S.R. et al. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – Suppl. 1. – P. 79–91.
31. Jacobi T. A new mother who has anxiety and depression // *General Practitioner.* – 2007. – Vol. 4. – Suppl. 6. – P. 46–47.
32. Jacobsen T., Miller L.J., Kirkwood K.P. Assessing parenting competency in individuals with severe mental illness: a comprehensive service // *J Ment Health Adm.* – 1997. – Vol. 24. – P. 189–199.
33. Kelly R., Zatzick D., Anders T. The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for in obstetrics // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 213.
34. King-Hele S.A., Abel K.M., Webb R.T. et al. Risk of sudden infant death syndrome with parental mental illness // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007. – Vol. 64. – P. 1323–1330.
35. Klier C.M., Mossaheb N., Saria A. et al. Pharmacokinetics and elimination of quetiapine, venlafaxine, and trazodone during pregnancy and postpartum (letter) // *J Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 720–721.
36. Lin H.C., Chen Y.H., Lee H.C. Prenatal care and adverse pregnancy outcomes among women with schizophrenia: a nationwide population-based study in Taiwan // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70. – Suppl. 9. – P. 1297–1303.
37. Mastroiacovo P., Leoncini E. More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how // *BioFactors.* – 2011. – Vol. 37. – P. 272–279.
38. Matevosyan N.R. Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: a meta-study // *Arch Gynecol Obstet.* – 2011. – Vol. 283. – Suppl. 2. – P. 141–147.
39. McGrath J., Saha S., Welham J. et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology // *BMC Med.* – 2004. – Vol. 2. – P. 13.
40. McNeil T.F., Kaij L. Malmquist-Larsson A. Pregnant women with nonorganic psychosis: life situation and experience of pregnancy // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – Vol. 68. – P. 445–457.
41. Miller L.J. Sexuality, Reproduction, and Family Planning in Women With Schizophrenia. *Schizophr Bull.* – 1997. – Vol. 23. – Suppl. 4. – P. 623–635.
42. Newport J., Calamaras M.R., DeVane C.L. et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcome. *Am J Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164. – P. 1214–1220.
43. Nilsson E., Lichtenstein P., Cnattingius S. et al. Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring // *Schizophr Res.* – 2002. – Vol. 58. – P. 221–229.
44. Patton S.W., Misri S., Corral M.R. et al. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk // *Can J Psychiatry.* – 2002. – Vol. 47. – P. 959–965.
45. Peitl M.V., Petrić D., Peitl V. Zipsasidone as a possible cause of cleft palate in a newborn // *Psychiatr Danub.* – 2010. – Vol. 22. – Suppl. 1. – P. 117–119.
46. Pereira P.K., Lima L.A., Magnanini M.M. et al. Severe mental illness in mothers and congenital malformations in newborns: a meta-analysis // *Cad Saude Publica.* – 2011. – Vol. 27. – Suppl. 12. – P. 2287–2298.
47. Robinson G.E. Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum // *J Popul Ther Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 19. – Suppl. 3. – P. 380–386.
48. Saravane D., Feve B., Frances Y. et al. Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness // *Encephale.* – 2009. – Vol. 35. – Suppl. 4. – P. 330–339.
49. Schneid-Kofman N., Sheiner E., Levy A. Psychiatric illness and adverse pregnancy outcome // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2008. – Vol. 101. – Suppl. 1. – P. 53–56.
50. Seeman M.V., Ross R. Prescribing contraceptives for women with schizophrenia // *J Psychiatr Pract.* – 2011. – Vol. 17. – Suppl. 4. – P. 258–269.
51. Seeman M.V. Clinical interventions for women with schizophrenia: pregnancy // *Acta Psychiatr Scand.* – 2013. – Vol. 127. – P. 12–22.
52. Seeman M.V. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs // *Am J Psychiatry.* – Vol. 2004. – Vol. 161. – P. 1324–1333.
53. Stewart D. Pregnancy and Schizophrenia // *Can Fam Physician.* – 1984. – Vol. 30. – P. 1537–1542.
54. Tormoehlen K., Lessick M. Schizophrenia in women: implications for pregnancy and postpartum // *Nurs Womens Health.* – 2011. – Vol. 14. – Suppl. 6. – P. 482–494.
55. Trixler M., Gáti A., Fekete S. et al. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy // *Drugs.* – 2005. – Vol. 65. – P. 1193–1206.
56. Vigod S., Kurdyak P., Dennis C. et al. Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population-based cohort study // *BJOG.* – 2014. – Vol. 121. – Suppl. 5. – P. 566–574.
57. Waldman M.D., Safferman A. Pregnancy and clozapine (letter) // *Am J Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150. – P. 168–169.
58. Ward S., Wisner L. Collaborative Management of Women with Bipolar Disorder During Pregnancy and Postpartum: Pharmacologic Considerations // *J Midwifery Women's Health.* – 2007. – Vol. 52. – Suppl. 1. – P. 3–13.
59. Webb R., Abel K., Pickles A. et al. Mortality in offspring of parents with psychotic disorders: a critical review and meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 1045–1056.
60. Wisner K.L., Perel J.M. Psychopharmacological agents and electroconvulsive therapy during pregnancy and the puerperium / Cohen P.L. ed. – New York, Plenum, 1988. – P. 165–206.
61. Xiang Y.T., Wang C.Y., Si T.M. et al. Sex differences in use of psychotropic drugs and drug-induced side effects in schizophrenia patients: findings of the Research on Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 45. – Suppl. 3. – P. 193–198.
62. Yaeger D., Smith H.G., Altshuler L.L. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum // *Am J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – Suppl. 12. – P. 2064–2070.
63. Yatham L.N., Kennedy S.H., Schaffer A. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009 // *Bipolar Disord.* – 2009. – Vol. 11. – Suppl. 3. – P. 225–255.

PHARMACOTHERAPY OF SCHIZOPHRENIA during pregnancy and postpartum period

Ushkalova A.V.¹, Ushkalova E.A.²

¹ Moscow research Institute of Psychiatry Minzdrava Rossii

² Peoples Friendship University of Russia, Department of General and Clinical Pharmacology

SUMMARY. The article summarizes the current data on the epidemiology of schizophrenia during gestation and the postpartum period, the impact of the disease on the course and outcome of pregnancy, and the impact of pregnancy on the course of diseases. Provides guidelines for planning and management of pregnancy in women with schizophrenia, discusses the benefits and risks of pharmacotherapy in pregnant and breastfeeding.

KEY WORDS: schizophrenia, pregnancy, pharmacotherapy, postpartum period.

CONTACTS: annaushk@yandex.ru