

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 3/2015

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)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)
Иванец Н.Н. (Москва)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)
Казаковцев 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)
Смулевич А.Б. (Москва)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)
Тиганов А.С. (Москва)
Холмогорова А.Б. (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)
Zvartau 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)
Smulevich A.B. (Moscow)
Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Tiganov A.S. (Moscow)
Kholmogorova A.B. (Moscow)
Tsukarzi E.E. (Moscow)

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

Рег. номер: ПИ № ФС77-29837 от 5 октября 2007 г.
ISSN 2306-4137

Адрес для корреспонденции:

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

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования
(<http://www.elibrary.ru>)
и на сайте Российского общества психиатров
(<http://www.psychiatr.ru>)

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов.

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

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

Дизайн/верстка **Королева С.И.**
Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 10 000 экз. Зак. № 1256.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Рандомизированное простое слепое плацебо-
контролируемое исследование мемантина
как дополнительного средства для лечения
негативных симптомов при параноидной
шизофрении

*Осадший Ю.Ю., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А.,
Вобленко Р.А.* 2

Терапия депрессии при беременности:
поиск решения в условиях неопределенности

Мазо Г.З., Никифорова Ю.С., Ганзенко М.А. 8

Роль гендерного фактора в вопросах
эффективности и переносимости
антипсихотической терапии у больных
с расстройствами шизофренического спектра
(эндокринологические аспекты)

Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Царенко М.А. 11

ПСИХОТЕРАПИЯ

Концептуальный аппарат и основные принципы
Схема-терапии пограничного расстройства
личности

Холмогорова А.Б. 21

ПРАКТИКА

Программа (модуль) психосоциальной
терапии для родителей детей и подростков
с расстройствами шизофренического спектра

Куприянова Т.А., Корень Е.В. 26

Рандомизированное простое слепое плацебо-контролируемое исследование мемантина как дополнительного средства для лечения негативных симптомов при параноидной шизофрении

Осадший Ю.Ю., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А., Вобленко Р.А.

ООО Научно-производственное объединение «Волгоградский центр профилактики болезней «ЮгМед», г. Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ: С учетом растущего количества публикаций об эффективности применения антагонистов N-метил-D-Аспартат (NMDA-рецепторов) при шизофрении была проанализирована эффективность мемантина как дополнительного средства для лечения негативных симптомов при параноидной шизофрении. В исследование были включены 52 человека (30 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 20 до 50 лет с диагнозом F20.014 и F20.024 в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), которые получали монотерапию нейролептиком со стабильной дозой не менее четырех недель до рандомизации. Оценка результатов проводилась через 8 недель после добавления мемантина в схему терапии. Респондерами считались пациенты с оценкой 1–2 по шкале общего клинического впечатления и редукцией более чем на 25 % общего балла по шкале оценки позитивных и негативных синдромов при шизофрении или редукцией более чем на 20 % по субшкале негативных синдромов. Рандомизировано было 47 человек, 44 пациента завершили исследование. Прием мемантина, как и плацебо, не привел к улучшению негативной симптоматики; статистически значимых различий между мемантином и плацебо не наблюдалось.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, мемантин, антагонисты NMDA-рецепторов.

КОНТАКТ: Osadshiy@mail.ru

Введение

Негативные симптомы при шизофрении остаются основной причиной инвалидизации пациентов и предикторами неблагоприятного прогноза [1–4]. Гипотезы об этиологии негативных симптомов разнообразны: их рассматривают и как самостоятельные проявления шизофрении, и как вторичные проявления продуктивных симптомов, последствия терапии нейролептиками, депрессии и т. д. [5–7].

Из-за отсутствия понимания механизмов появления негативных симптомов до сих пор не разработаны эффективные модели их фармакотерапии. Варианты терапии, предлагаемые в настоящее время (применение атипичных нейролептиков, антидепрессантов, ингибиторов холинэстеразы, Гинко Билоба, модафинила, фолиевой кислоты, глицина и т. п.), не показывают достаточной эффективности.

Несмотря на тенденцию рассматривать шизофрению как заболевание, сопровождающееся дисфункцией нескольких систем нейротрансмитеров, использование современных препаратов направлено в основном на изменение функционирования дофаминергической системы [8, 9]. Однако в последние 20 лет активно ведется разработка препаратов, влияющих на другие системы нейротрансмитеров, в том числе на глутаматергическую систему.

Идея о возникновении нарушений в глутаматергической системе при психических заболеваниях была впервые высказана Kim et al. в 1980 г. [10] на основании обнаруженного снижения количества глутамата в спинномозговой жидкости больных шизофренией. Несмотря на то что результаты исследования Kim et al. не смогли повторить [11], нашлось много других доказательств нарушений в глутаматергиче-

ской системе при различных психических заболеваниях, включая заболевания аутистического спектра [12–14], синдром дефицита внимания с гиперактивностью [15–17], обсессивно-компульсивное расстройство [18–19], депрессивные расстройства [20–22], биполярное аффективное расстройство [17, 23, 24], шизофрению [10, 25–30].

Основными данными, свидетельствующими о вовлеченности глутаматергической системы при шизофрении, являются следующие:

1) применение антагонистов N-метил-D-Аспартат (NMDA-рецепторов – фенциклидин, кетамин) вызывает шизофреноподобные симптомы у здоровых лиц и значительно усугубляют существующие у пациентов [31, 32];

2) большинство генов, недавно ассоциированных с повышением риска шизофрении, способны воздействовать на работу NMDA-системы [33, 34];

3) в посмертных исследованиях у больных шизофренией обнаружены различные изменения в системе глутаматных рецепторов [35];

4) глутаматергическая система регулирует функции других нейротрансмитерных систем, играющих существенную роль в патогенезе шизофрении (гаммо-аминомасляная кислота, дофаминергическая и канабиоидная системы) [36–38].

Различного рода нарушения в NMDA рецепторах (например, изменение кинетики самого канала или функции белков, связывающих рецептор) могут приводить к симптомам, характерным для шизофрении [39].

Чтобы понять возможный механизм эффективности антагонистов NMDA-рецепторов при шизофрении, следует вспомнить пути активации NMDA-рецептора. Эти пути достаточно уникальны, поскольку для открытия канала необходимо наличие сразу двух агонистов: 1) глутамата или аспартата и 2) глицина – для открытия канала (рис. 1). Однако ион магния, расположенный в отдельном сайте у входа в канал, пропуская калий, не позволяет проходить кальцию (рис. 2). По мере увеличения клеточной активации ион магния покидает свой сайт, открывая канал полностью и таким образом предоставляя возможность для входа кальция в клетку (рис. 3) [40].

В результате патологической активации происходит повышение кальций-зависимых процессов, что может приводить к необратимой гибели клетки за счет значительных изменений в ее метаболизме и генетическом аппарате, а также неконтролируемого действия свободных радикалов, что считается ключевым событием в токсическом действии глутамата [41].

Терапевтический потенциал антагонистов NMDA-рецепторов связывают с их возможным влиянием именно на патологическую активацию (эксайтотоксичность). Подавляя ее, антагонисты NMDA-рецепторов должны оказывать положительный эффект на симптомы шизофрении.

Однако этот терапевтический потенциал антагонистов NMDA-рецепторов часто ограничен их возможностью вызывать побочные эффекты. Например, кетамин показывает хорошие результаты в лечении депрессии [42] и анальгезии [43], но вызывает симптомы, схожие с продуктивными, негативными и когнитивными симптомами шизофрении. В отличие от других антагонистов NMDA-рецепторов, мемантин лишен этих побочных эффектов. Это может быть обусловлено отличной фармакокинетикой мемантина, влиянием на другие рецепторы (большой аффинитет к $\alpha 7$ -никотиновым ацетилхолиновым рецепторам, меньшим сродством к D2-дофаминовым рецепторам и т. д.) или в различных механизмах ингибирования NMDA-рецепторов [44–47].

Ряд исследователей указывают на то, что мемантин не только не вызывает побочные эффекты, характерные для кетамина, но и в большей степени, чем плацебо или галоперидол, подавляет психотомиметические эффекты, вызванные приемом кетамина [48].

В настоящее время существуют противоречивые данные об эффективности мемантина при лечении негативных и когнитивных симптомов при шизофрении. Ряд исследователей получили положительные результаты [49–51]; другие не обнаружили статистически достоверного влияния [29, 52]. Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности мемантина как дополнительного средства для лечения негативных симптомов при параноидной шизофрении у пациентов, принимающих поддерживающую терапию нейрореплетиком.

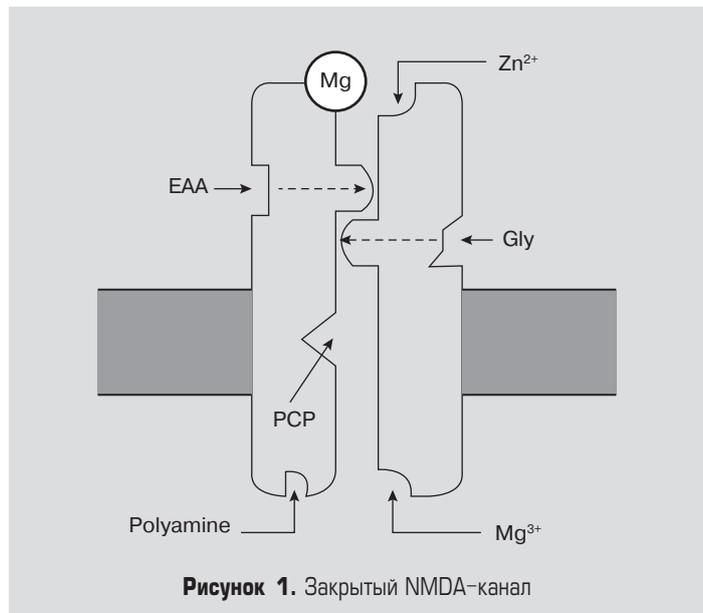


Рисунок 1. Закрытый NMDA-канал

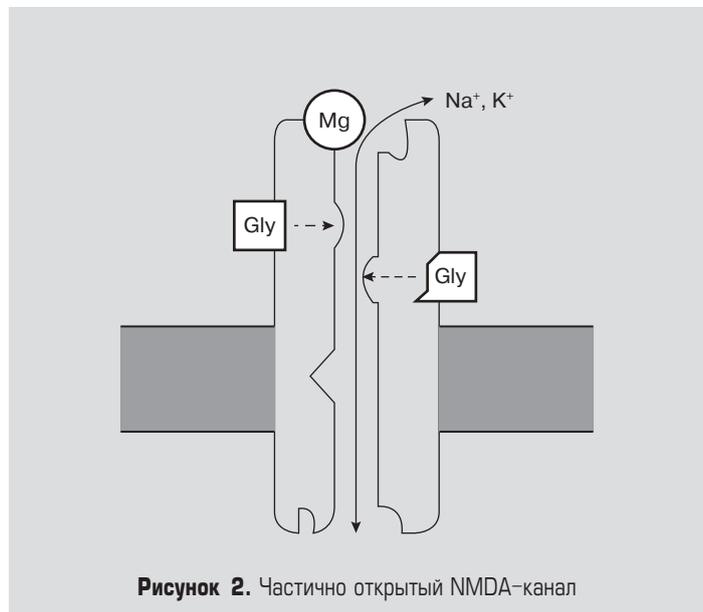


Рисунок 2. Частично открытый NMDA-канал

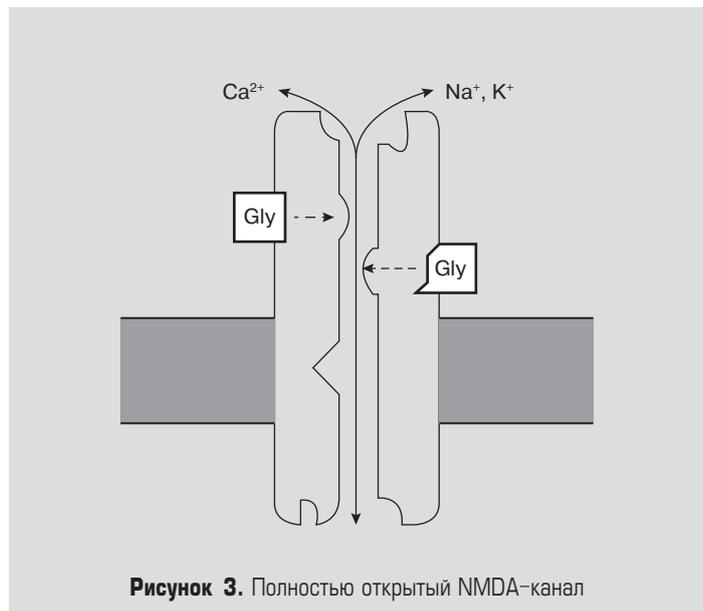


Рисунок 3. Полностью открытый NMDA-канал

Дизайн и методика исследования

В исследование включались больные параноидной шизофренией (F 20.01 и F 20.02 по МКБ-10) в возрасте от 20 до 50 лет. Для включения пациента в исследование общая оценка по шкале позитивных и негативных симптомов шизофрении (PANSS) [53, 54] не должна была превышать 65 баллов, оценка по субшкале позитивной симптоматики — 15 баллов, а оценка по субшкале негативной симптоматики должна быть не менее 20 баллов. Для оценки аффективных нарушений использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [55, 56]; результат более 10 баллов по любой из субшкал являлся критерием исключения. Основным критерием эффективности было изменение общего балла по шкале PANSS. Дополнительно эффективность терапии оценивалась с помощью шкалы общего клинического впечатления – динамика состояния (CGI-I) [57], а наличие или отсутствие аффективных расстройств определялось посредством опросника HADS.

Исследование включало: фазу скрининга (4 недели), рандомизацию (с помощью таблицы случайных чисел были сформированы две группы пациентов: «нейролептик + плацебо» и «нейролептик + мемантин»). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты не были информированы о том, что они получают в качестве дополнительного средства, мемантин или плацебо. Мемантин и плацебо находились в желатиновой капсуле, что предотвращало возможность идентифицировать препарат по внешнему виду. Далее следовала фаза титрации дозы мемантина (3 недели): первая неделя – 5 мг/сут, вторая неделя – 10 мг/сут, третья неделя – 20 мг/сут, и фаза активной терапии (5 недель). Плановая оценка (физикальное обследование, PANSS, HADS) проводилась при первом визите (фаза скрининга) и далее 1 раз в 2 недели – на 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й неделях. Опросник

CGI-I заполнялся на 8, 10 и 12-й неделях. Респондерами считались пациенты с оценкой 1 или 2 балла по шкале CGI-I и уменьшением суммарного балла PANSS на 25 % по сравнению с фоновым показателем. Отдельно оценивалось влияние на негативную симптоматику: респондерами считались пациенты со снижением показателей по субшкале негативной симптоматики PANSS на 20 % и более. Критериями исключения во время исследования было увеличение общего балла по шкале PANSS на 25 % и более или появление необходимости изменения текущей схемы фармакотерапии.

Характеристика больных

В исследование были включены 52 человека – мужчины (30 чел.) и женщины (22 чел.) в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст $32,2 \pm 11,6$) с диагнозом «параноидная шизофрения», эпизодический тип течения со стабильным или нарастающим дефектом, что соответствовало рубрикам F20.014 (68,2 %) и F20.024 (31,8 %) по МКБ-10. Длительность заболевания в среднем составляла $9,8 \pm 4,1$ лет. Пациенты принимали монотерапию нейролептиком со стабильной дозой не менее четырех недель, предшествующих рандомизации (из дополнительной терапии допускалось использование только тригексифенидила в качестве корректора экстрапирамидной симптоматики со стабильной дозой в течение не менее четырех недель, предшествующих рандомизации). Все дозы препаратов соответствовали средним терапевтическим. У пациентов не наблюдалось острой психотической симптоматики и тяжелых аффективных нарушений на протяжении четырех недель, предшествующих рандомизации.

Из 52 пациентов, включенных в исследование, 47 было рандомизировано (23 пациента в группе плацебо, 24 в группе мемантина). Пятеро человек выбыли в период скрининга в связи с несоответствием критериям включения. Основными применяемыми нейро-

Таблица. Сопоставимость сравниваемых групп

Параметр для сопоставления	Мемантин + нейролептик	Мемантин + плацебо
Средний возраст	$30,3 \pm 10,8$	$34,1 \pm 12,2$
Мужчины (в процентном соотношении)	66,7	60,9
Женщины (в процентном соотношении)	33,3	39,1
PANSS (общий бал)	$60,9 \pm 9,2$	$56,9 \pm 8,9$
Субшкала негативных симптомов	$29,6 \pm 3,8$	$25,6 \pm 3,6$
Субшкала позитивных симптомов	$12,1 \pm 2,5$	$10,1 \pm 2,4$
Субшкала общих психопатологических симптомов	$18,6 \pm 3,9$	$21,8 \pm 4,2$
HADS		
Субшкала тревоги	$5,7 \pm 2,4$	$6,3 \pm 2,4$
Субшкала депрессии	$5,1 \pm 2,5$	$4,7 \pm 2,5$
Средняя длительность заболевания	$8,7 \pm 4,1$	$10,9 \pm 4,2$

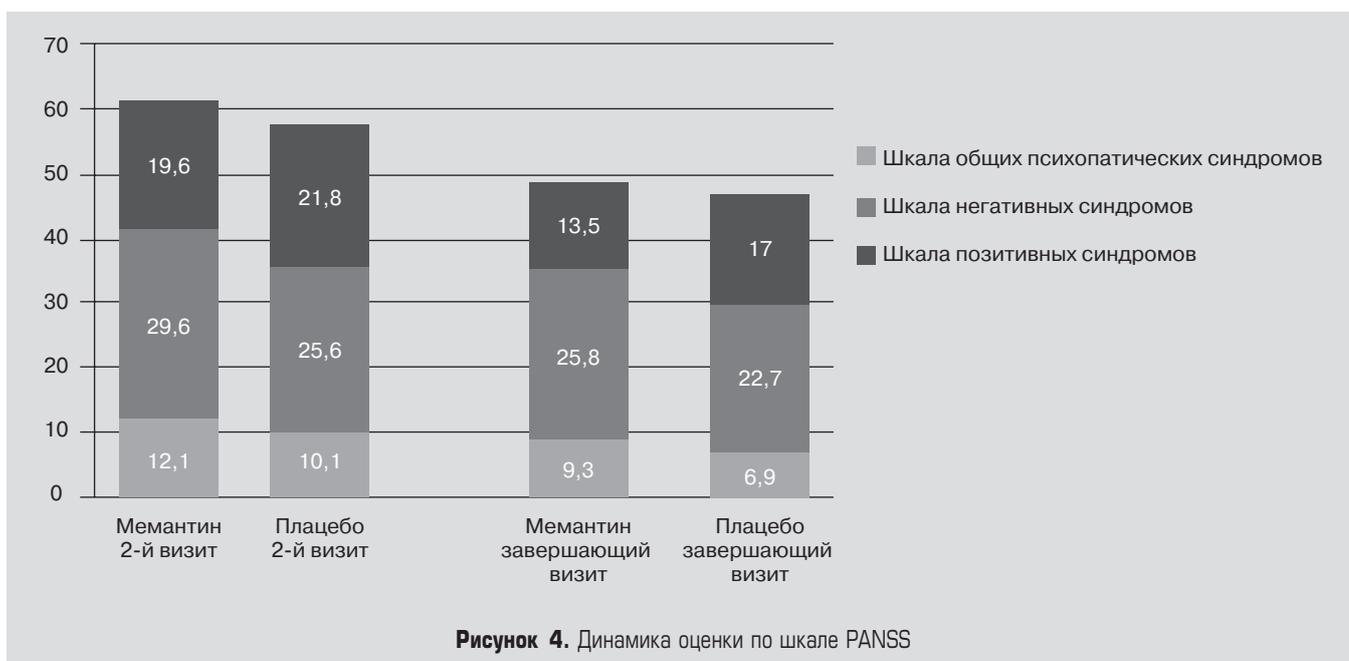


Рисунок 4. Динамика оценки по шкале PANSS

лептиками были рисперидон – 38,3 %, галоперидол – 23,4 %, трифлуоперазин – 17 %, сульпирид – 4,3 %, оланзапин – 8,5 % и клопиксол – 8,5 %. Трое пациентов (все из группы «нейролептик + мемантин») досрочно выбыли из исследования в связи с увеличением балла по шкале HADS более чем на 10 (оба случая субшкала депрессии) – 2 пациента, увеличением оценки PANSS более чем на 25 % – 1 пациент. Выбывшие пациенты не были включены в окончательный анализ.

Завершили исследование 44 пациента, по которым и была выполнена окончательная статистическая обработка. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям, включая показатели шкал PANSS и HADS (см. таблицу).

Результаты исследования

Через 8 недель терапии (период титрации и период активного лечения) группа, получавшая лечение мемантином, обнаружила снижение общего балла PANSS на $4,2 \pm 6,8$ балла. В группе плацебо также отмечалось некоторое снижение общего показателя по шкале PANSS на $3,6 \pm 6,6$ балла. Однако статистически значимой разницы между группами выявить не удалось ($p = 0,39$). Также не отмечалось статистически значимых различий ни по одной из субшкал PANSS по сравнению со стартовыми показателями (рис. 4).

Результаты CGI-I также не показали статистически значимых различий между группами ($p = 0,43$): количество респондеров было одинаковым и составило 4,5 %.

Процент респондеров по шкале PANSS составил 4,5 % в группе мемантина и 6,8 % в группе плацебо ($p = 0,38$). Стоит отметить, что изменение оценки PANSS касалось в основном шкалы общих психопатологических симптомов: средний показатель снизил-

ся на $6,1 \pm 6,9$ балла в группе мемантина и на $4,8 \pm 6,8$ балла в группе плацебо. Изменения по подшкале позитивных симптомов в группе мемантина и плацебо составили соответственно $2,8 \pm 6,4$ и $3,2 \pm 6,5$, а по подшкале негативных симптомов – $3,8 \pm 6,6$ и $2,9 \pm 6,4$ балла (межгрупповые различия статистически не значимы, $p = 0,391$).

Дискуссия

Настоящее исследование получило нулевой результат: группа мемантина статистически не отличалась от группы плацебо. Наш результат дополняет список предыдущих исследований, которые не обнаружили эффективности мемантина как дополнительного средства в лечении негативной симптоматики при шизофрении [29, 52]. Однако при интерпретации нашего результата нужно иметь в виду следующие потенциальные ограничения. Во-первых, исследование имеет некоторые недостатки в дизайне: отсутствие двойного ослепления и применение пациентами как атипичных, так и типичных нейролептиков. Например, существуют данные о положительном влиянии мемантина при комбинации именно с атипичными антипсихотиками [51]. Во-вторых, вызывает вопросы валидность использованной шкалы HADS для диагностики тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с шизофренией [58]. В-третьих, не была количественно оценена степень выраженности экстрапирамидных расстройств, что могло повлиять на интерпретацию результатов. Наконец, актуальным остается и проведение исследования на большем количестве пациентов, с углубленным контролем влияния мемантина на когнитивные функции у больных шизофренией, с использованием, например, одобренной National Institute of Mental Health когнитивной батареи Matrix Consensus Cognitive Battery для контроля когнитивных

функций у больных шизофренией [59, 60].

Несмотря на отсутствие эффекта мемантина в данном и нескольких предыдущих исследованиях, обширная теоретическая база сведений о вовлеченности глутаматергической нейротрансдукции в патогенез шизофрении предполагает продолжение поиска средств, направленных на ее коррекцию. В дальнейших исследованиях следует учесть недостатки предыдущих работ и сконцентрировать большее внимание не на терапии уже сформировавшихся негативных и когнитивных нарушений, а на предотвращении их появления. В этом ключе представляется интересным вопрос корреляции длительности заболевания и эффективности мемантина в отношении когнитивной и негативной симптоматики. Это может послужить предпосылкой для проведения дальнейших исследований, где мемантин будет назначаться пациентам с высоким риском развития шизофрении

и/или больным с первым эпизодом.

Выводы

Проведенное исследование не продемонстрировало эффективность мемантина по сравнению с плацебо как дополнительного средства для лечения негативной симптоматики при параноидной шизофрении. При этом следует отметить, что мемантин может увеличивать количество побочных эффектов, в том числе за счет ухудшения психического состояния, однако этот вывод требует дополнительных исследований.

Список литературы

- Taylor D., Patton C., Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines // Informa Healthcare. 10th edition. – 2009. – P. 47–48.
- Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения. Клиническое руководство / пер. с англ.; под общ. ред. С.Н. Мосолова. – М., 2008.
- Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012.
- Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
- Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В., Еремин А.В., Сулимов Г.Ю. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 45–51.
- Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
- Мосолов С.Н., Цукерман Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–61.
- Uribe E., Landaeta J., Wix R., Elben A. Memantine Reverses Social Withdrawal Induced by Ketamine in Rats // Exp Neurobiol. – 2013, Mar. – Vol. 22 (1). – P. 18–22.
- Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
- Kim J.S., Kornhuber H.H., Schmid-Burgk W., Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia // Neurosci Lett. – 1980, Dec. – Vol. 20 (3). – P. 379–382.
- Paparelli A., Forti M., Morrison P.D., Murray R.M. Drug-Induced Psychosis: How to Avoid Star Gazing in Schizophrenia Research by Looking at More Obvious Sources of Light // Frontiers in Behavioral Neuroscience. – 2011. – Vol. 5 (1).
- Owley T., Salt J., Guter S. et al. A prospective, open-label trial of memantine in the treatment of cognitive, behavioral, and memory dysfunction in pervasive developmental disorders // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2006. – Vol. 16 (5). – P. 517–524.
- Erikson C., Posey D., Stigler K. et al. A retrospective study of memantine in children and adolescents with pervasive developmental disorders // Psychopharmacology. – 2007. – Vol. 191 (1). – P. 141–147.
- Ghaleiha A., Asadabadi M., Mohammadi M. et al. Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // International Journal of Neuropsychopharmacology. First view. – 2012. Vol. 1. – P. 1–7.
- Carrey N., MacMaster F., Sparkes S. et al. Glutamatergic changes with treatment in attention deficit hyperactivity disorder: A preliminary case series // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2002. – Vol. 12 (4). – P. 331–336.
- Carrey N., MacMaster F., Gaudet L., Schmidt M. Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/hyperactivity disorder // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2007. – Vol. 17 (1). – P. 11–17.
- Kavirajan H. Memantine: A comprehensive review of safety and efficacy // Drug Safety Evaluation. – 2009. – Vol. 8 (1). – P. 89–109.
- Hezel D., Beattie K., Stewart S. Memantine as an augmenting agent for severe pediatric OCD // American Journal of Psychiatry. – 2009. – Vol. 166 (2). – P. 237.
- Ghaleiha A., Entezari N., Modabbernia A. et al. Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study // Journal of Psychiatric Research. – 2013. – Vol. 47 (2). – P. 175–180.
- Maeng S., Zarate C. The role of glutamate in mood disorders: Results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects // Current Psychiatry Reports. – 2007. – Vol. 9 (6). – P. 467–474.
- Ferguson J., Shingleton R. An open-label, flexible dose study of memantine in major depressive disorder // Clinical Neuropharmacology. – 2007. – Vol. 30 (3). – P. 136–144.
- Sani G., Serra G., Kotzalidis G. et al. The role of memantine in the treatment of psychiatric disorders other than the dementias: A review of current preclinical and clinical evidence // CNS Drugs. – 2012. – Vol. 26 (8). – P. 663–690.
- Koukopoulos A., Reginaldi D., Serra G., Koukopoulos A.E., Sani G., Serra G. Antimanic and mood-stabilizing effect of memantine as an augmenting agent in treatment-resistant bipolar disorder // Bipolar Disorders. – 2010. – Vol. 12 (3). – P. 348–349.
- Koukopoulos A., Serra G., Koukopoulos A.E., Serra G. The sustained mood-stabilizing effect of memantine in the management of treatment resistant bipolar disorders: Findings from a 12-month naturalistic trial // Journal of Affective Disorders. – 2012. – Vol. 136 (1–2). – P. 163–166.
- Zdanys K., Tampi R. A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders // Progress in Neuro-Psychopharmacology. – 2008. – Vol. 32 (6). – P. 1362–1374.
- Lieberman J., Papadakis K., Csernansky J. et al. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia // Neuropsychopharmacology. – 2009. – Vol. 34 (1). – P. 1322–1329.
- Koola M.M., Buchanan R.W., Pillai A. et al. Potential role of the combination of galantamine and memantine to improve cognition in schizophrenia // Schizophrenia Res. – 2014. – Vol. 157 (0). – P. 84–89.
- Paraschakis A. Tackling Negative Symptoms of Schizophrenia with Memantine // Case Reports in Psychiatry. – 2014. – Article ID 384783. – 3 p.
- Swerdlow N.R., Bhakta S., Chou H. et al. Memantine Effects On Sensorimotor Gating and Mismatch Negativity in Patients with Chronic Psychosis // Neuropsychopharmacology advance online publication. – 2015.
- Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Незнамов Н.Г. и др. Применение агонистов mGluR2/3 – новый подход к терапии шизофрении: результаты рандомизированного двойного слепого исследования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 7. – С. 16–23.
- Krystal J.H., Karper L.P., Seibyl J.P. et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans // Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses // Arch Gen Psychiatry. – 1994. – Vol. 51 (3). – P. 199–214.
- Adler C.M., Malhotra A.K., Elman I. et al. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia // Am J Psychiatry. – 1999. – 156. – P. 1646–1649.
- Egan T. M., Yang B., Bartlett K. R. The effects of organizational learning culture and job satisfaction on motivation to transfer learning and turnover intention // Human Resource Development Quarterly. – 2004. – Vol. 15 (3). – P. 279–301.
- Beneyto M., Meador-Woodruff J.H. Lamina-specific abnormalities of NMDA receptor-associated postsynaptic protein transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia

- and bipolar disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33 (9). – P. 2175–2186.
35. Clinton S.M., Meador-Woodruff J.H. Abnormalities of the NMDA Receptor and Associated Intracellular Molecules in the Thalamus in Schizophrenia and Bipolar Disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2004. – Vol. 29. – P. 1353–1362.
36. Lewis D.A., Hashimoto T, Volk D.W. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia // *Nature Rev Neurosci*. – 2005. – Vol. 6. – P. 312–324.
37. Gerdeman G, Lovinger D.M. CB1 cannabinoid receptor inhibits synaptic release of glutamate in rat dorsolateral striatum // *J Neurophysiol*. – 2001. – Vol. 85 (1). – P. 468–471.
38. Cepeda N.J., Kramer A.F., Gonzalez de Sather J. C. Changes in executive control across the life span: examination of task-switching performance // *Dev Psychol*. – 2001. – Vol. 37. – P. 715–730.
39. Moghaddam B., Javitt D. From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment // *Neuropsychopharmacology Reviews*. – 2012. – Vol. 37. – P. 4–15.
40. URL: <http://refdb.ru/look/2096134-p17.html> (дата обращения: 12.09.2015)
41. Bading H., Ginty D.D., Greenberg M.E. Regulation of gene expression in hippocampal neurons by distinct calcium signaling pathways // *Science*. – 1993. – Vol. 260. – P. 181–186.
42. Duman R.S., Aghajanian G.K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets // *Science*. – 2012. – Vol. 338 (6103). – P. 68–72.
43. Prommer E.E. Ketamine for pain: an update of uses in palliative care // *J Palliat Med*. – 2012. – No 15 (4). – P. 474–483.
44. Gilmour G., Pioli E.Y., Dix S.L. et al. Diverse and often opposite behavioural effects of NMDA receptor antagonists in rats: implications for “NMDA antagonist modeling” of schizophrenia // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2009. – Vol. 205. – P. 203–216.
45. Johnson J.W., Kotermanski S.E. Mechanism of action of memantine // *Curr Opin Pharmacol*. – 2006. – Vol. 6. – P. 61–67.
46. Kotermanski S.E., Wood J.T., Johnson J.W. Memantine binding to a superficial site on NMDA receptors contributes to partial trapping // *J Physiol*. – 2009. – Vol. 587. – P. 4589–4604.
47. Kotermanski S., Johnson J., Thiels E. Comparison of behavioral effects of the NMDA receptor channel blockers memantine and ketamine in rats // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2013. – Vol. 109. – P. 67–76.
48. Uribe E., Landaeta J., Wix R., Eblen A. Memantine Reverses Social Withdrawal Induced by Ketamine in Rats // *Exp Neurobiol*. – 2013. – Vol. 22 (1). – P. 18–22.
49. De Lucena D., Fernandes B.S., Berk M. et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine // *J Clin Psychiatry*. 2009. – Vol. 70 (10). – P. 1416–1423.
50. Kishi T., Iwata N. NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // *J Psychiatr Res*. – 2013, Sep. – Vol. 47 (9). – P. 1143e9. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.04.013>. Epub 2013 May 18.
51. Rezaei F., Mohammad-Karimi M., Seddighi S. et al. Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: Randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Vol. 33 (3). – P. 336–342.
52. Jung Goo Lee, Sae Woom Lee et al. Adjunctive Memantine Therapy for Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia: A Placebo-Controlled Pilot Study // *Psychiatry Investig*. – 2012. – Vol. 9 (2). – P. 166–173.
53. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001.
54. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. – 1987. – Vol. 13. – P. 261–276.
55. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // *Acta Psychiatr Scand*. – 1983. – Vol. 67. – P. 361–370.
56. Калягин В.А., Овчинникова Т.С. Логопсихология: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. – М.: Академия, 2006. – 320 с.
57. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised 1976 // Rockville, MD: National Institute of Mental Health. Psychopharmacology Research Branch. – 1976. – P. 217–222, 313–331.
58. Allan R., Martin C.R. Can the Hospital Anxiety and Depression Scale be used in patients with schizophrenia? // *J Eval Clin Pract*. – 2009, Feb. – Vol. 15 (1). – P. 134–141.
59. Kern R.S., Gold J.M., Dickinson D. et al. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: results from the MATRICS psychometric and standardization study // *Schizophr Res*. – 2011. – Vol. 126 (1–3). – P. 124–131.
60. Cynthia Z. Burton, Lea Vella, et al. Twamley Factor structure of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2013, May. – Vol. 146 (0). P. 244–248.

A randomized single-blind placebo controlled trial of Memantine, as adjunctive therapy for treatment of negative symptoms of paranoid schizophrenia

Osadshiy Yuriy, Archakov Danil, Tarakanova Elena, Voblenko Roman

Scientific and Production Association "Volgograd Center for disease prevention YugMed", Volgograd, Russia

SUMMARY: This study analyzes the efficiency of memantine – an antagonist of N-methyl-D-aspartate receptors – as adjunctive therapy for the treatment of negative symptoms of paranoid schizophrenia. Fifty-two patients (30 males; age 20–50 years) were included with the diagnosis of F20.014 and F20.024 according to the international classification of diseases (version 10). The patients had been receiving neuroleptic monotherapy with a fixed dose for a period of at least 4 weeks prior to randomization. Clinical data were collected 8 weeks after memantine had been introduced as part of the treatment regimen. A patient was considered as responding to treatment if they a) scored 1–2 on the Clinical Global Impression Scale, and b) showed a greater than 25 % reduction of the total score on The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) or a greater than 20 % reduction on the negative subscale of PANSS. Forty-seven patients were randomized: treatment group (neuroleptic + memantine, n = 24, control group (neuroleptic + placebo, n = 23); 44 patients completed the study. Neither memantine nor placebo led to a reliable decrease of negative symptoms, and the groups did not differ from each other.

KEY WORDS: schizophrenia; memantine; NMDA antagonists.

CONTACT: Osadshiy@mail.ru

Терапия депрессии при беременности: поиск решения в условиях неопределенности

Мазо Г.З.^{1,2}, Никифорова Ю.С.¹, Ганзенко М.А.¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

² Санкт-Петербургский государственный университет

РЕЗЮМЕ: Депрессия, регистрируемая у женщин в период беременности и сопряженная с акушерской патологией, может оказать влияние на развитие плода, а также на вероятность формирования психических нарушений у ребенка. Вопрос о пользе или вреде применения антидепрессантов при лечении депрессии у беременных до сих пор остается открытым в связи с недостатком информации, сравнительных исследований, сложности и высокой ответственности проведения специальных исследований. Современные рекомендации не запрещают категорически использование антидепрессантов в период беременности. Вопрос должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае, с учетом возможных последствий как самого заболевания, так и лекарственной терапии для матери и плода. При планировании беременности женщины, страдающие депрессивным расстройством, должны получать исчерпывающую информацию о потенциальных рисках.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, беременность, антидепрессанты.

КОНТАКТ: Galina-mazo@yandex.ru

Введение

В течение последних десятилетий качество оказания перинатальной помощи существенно улучшилось. В большей мере это относится к разработке специальных адресных мер, касающихся акушерских и соматических аспектов. При этом существенно меньше внимания уделяется вопросам психологического состояния женщины, особенно при наличии психических расстройств [21]. Депрессия в течение беременности – одна из наиболее часто не распознанных медицинских проблем, в этот период женщины часто не получают необходимую медицинскую помощь [30]. Депрессивное состояние влияет на течение беременности, развитие плода и сопряжено с определенными акушерскими проблемами [3, 18]. Перинатальная депрессия, как и другие аффективные расстройства, манифестирующие или рецидивирующие в период беременности, может иметь разрушительные последствия для женщин, быть причиной суицида, повышает риск кровотечений и гипертензивных расстройств, увеличивающих материнскую смертность [35].

Последующее развитие ребенка зависит от психического состояния женщины в период беременности. Эмоциональное состояние матери оказывает существенное влияние на развитие нервной системы плода. Перинатальный стресс, сопряженный с материнской депрессией, приводит к риску развития у ребенка поведенческих, эмоциональных, когнитивных проблем, а также рассматривается в качестве предпосылок к формированию психических заболеваний в подростковом [37] и взрослом возрасте [39, 21]. У 1/3 пациенток с послеродовой депрессией манифест заболевания приходился на период беременности [34]. Таким образом, перинатальная депрессия – предиктор существования послеродовой депрессии, которая ухудшает взаимодействие матери с ребен-

ком, оказывает негативное влияние на его психомоторное развитие.

Значимое влияние эмоционального состояния женщины на течение беременности, а также на развитие и психическое состояние ребенка при отсутствии специальных протоколов ведения и четких рекомендаций о терапевтических предпочтениях дает возможность рассматривать вопрос лечения депрессии в период беременности как один из наиболее проблемных и наименее изученных в психиатрии.

Является ли беременность периодом с повышенным риском манифеста и обострения депрессии?

Депрессия – наиболее распространенное среди населения аффективное расстройство, которое примерно в 2 раза чаще выявляется у женщин. Его манифест наиболее часто регистрируется в репродуктивном возрасте [49]. Учитывая большую психогенную нагрузку, связанную с беременностью, предстоящими изменениями жизненного стиля, волнением за ребенка и различную патологию течения беременности, можно предположить, что именно в этот период ожидается повышенный риск манифеста или обострения аффективной патологии. Однако эти предположения подтверждаются не всеми исследованиями. Существует точка зрения, что распространенность депрессии в течение беременности не отличается от показателей, зарегистрированных в других временных промежутках, не связанных с деторождением [20, 28]. Другие исследования дают противоположные результаты – одна из пяти беременных женщин имеет депрессивные симптомы [30, 36], а у 4–23 % обнаруживается симптоматика, соответствующая диагностическим критериям депрессивного эпизода [7, 33, 47].

Является ли беременность периодом повышенного риска развития и обострения расстройств настроения у женщин, до сих пор остается спорным

вопросом. Противоречия, имеющиеся в научной литературе, могут быть связаны с рядом обстоятельств.

До настоящего времени открытым остается вопрос о валидности критериев диагностики депрессии во время беременности, предложенных в диагностических руководствах МКБ-10 и DSM-IV [31]. Уровень выявляемости депрессии зависит от используемых для ее оценки инструментов. При скрининге депрессии наиболее часто из психометрических инструментов применяется Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) [17]. Этот самоопросник разработан для оценки депрессии в послеродовом периоде, но регистрация суммарного показателя более 10 баллов может свидетельствовать о вероятном присутствии депрессии у женщин во время беременности [38, 12]. Данные, полученные на основе этой шкалы, демонстрируют высокие показатели присутствия депрессивных проявлений у беременных женщин, в то время как при использовании критериев, предложенных в официальных классификациях, как правило, получают более низкие результаты. Вероятно, это связано с тем, что такие симптомы, как увеличение массы тела нарушение аппетита, слабость, могут быть не столько связаны с депрессией, сколько быть проявлением нормально протекающей беременности, что затрудняет проведение диагностического интервью и может существенно исказить реальные показатели.

На риск развития депрессивной симптоматики могут существенно влиять сроки беременности. Симптомы депрессии в течение беременности могут иметь различную интенсивность и проявляться на разных сроках беременности. Исследований на эту тему не столь много, и они существенно различаются по дизайну и психометрическим инструментам, используемым для выявления депрессии. Согласно эстроген-протективной теории, повышение в течение беременности уровня эстрогена в 200 раз служит биологическим барьером, препятствующим манифесту или обострению психических расстройств, в том числе и депрессии [11]. Существует другая точка зрения, согласно которой формирование депрессии не столько связано с уровнем эстрогена, сколько с его колебаниями [29]. С этой позиции стабильно высокий уровень гормона, который достигается в третьем триместре беременности, по мнению исследователей, способствует тому, что в этот период депрессия может рассматриваться как более редкое заболевание, в то время как первый и второй триместр – периоды, в которые риск формирования депрессивной симптоматики увеличивается [9, 20].

С этих позиций особый интерес представляет вопрос о возможном увеличении риска развития депрессии в период беременности у женщин, страдающих аффективной патологией. В большинстве исследований именно эта категория рассматривается как группа риска по развитию депрессии. Нельзя исключить, что немаловажную роль в этом играют и устойчивая точка зрения о вредности приема поддерживающей терапии антидепрессантами в течение

беременности, и резкая отмена психофармакотерапии. Приблизительно 6 % беременных женщин получают антидепрессанты на момент зачатия. Наиболее часто это селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), назначенные по различным показаниям (депрессия, тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и др.) [8]. Женщины во время беременности в 5 раз чаще отказываются от приема антидепрессанта, чем в период, не связанный с деторождением. Чаще всего отказ от приема препарата происходит на шестой неделе беременности [41], когда нестабильность уровня эстрогена повышает вероятность обострения депрессии. При этом зачастую женщина самостоятельно принимает решение об отмене препарата без учета целесообразности и взвешенной оценки тех рисков, с которыми сопряжено отсутствие лечения хронического заболевания. Описано натуралистическое исследование, включающее 201 беременную женщину с историей рекуррентного депрессивного расстройства. При отмене антидепрессивной терапии рецидив депрессии в течение беременности регистрировался в 5 раз чаще, чем при продолжении противорецидивного лечения [14]. Более половины (57 %) женщин, прекративших прием антидепрессантов при наступлении беременности, вынуждены возобновить терапию в связи с ухудшением психического состояния [44]. Таким образом, беременность можно рассматривать как период повышенного риска формирования депрессий у женщин, страдающих аффективной патологией. Это может быть связано не только с гормональными изменениями и психологической нагрузкой, свойственными этому периоду, но и с отказом от применения противорецидивной терапии.

Использование антидепрессантов в период беременности

В последние годы отношение к применению антидепрессантов у беременных женщин существенно изменилось. История этого вопроса и негативное отношение к применению препаратов из этой группы связаны с трициклическими антидепрессантами (ТЦА). Эти препараты были введены в клиническую практику в 1959 году, что совпало с «талидомидовой трагедией», когда в результате применения в период беременности талидомида (снотворного средства), согласно различным данным, родилось 8 000–12 000 детей с морфологическими аномалиями и пороками развития. Эта трагедия – начало современной эры по обеспечению безопасности применения лекарственных средств. Но до настоящего времени существует точка зрения о потенциальной опасности психотропных препаратов. При опросе 87 % женщин опасались особой вредности для развития плода именно антидепрессантов, в то время как в действительности тератогенный риск желудочно-кишечных препаратов, антибиотиков и антидепрессантов существенно не различается [10].

В течение последних лет увеличилось число случаев назначения антидепрессивной терапии в течение беременности. Наиболее часто применяются препараты из группы СИОЗС [43]. Чаще назначение антидепрессантов происходит в США, где 8,7 % женщин в течение беременности получают антидепрессивную терапию [15], в Европе – 2–3 % [25]. В период с 1995 по 2005 г. число случаев использования антидепрессивной терапии при беременности увеличилось в 3 раза [4]. Это связано со взвешенной оценкой риска и пользы от приема антидепрессантов при беременности.

В целом в популяции риск врожденных аномалий встречается в 1–3 % случаев [42]. Вопрос о тератогенной активности фармакологических препаратов и рисках при их применении актуален не только в психиатрии, но и при необходимости курирования любой хронической патологии в период беременности. Наиболее уязвимым к фармакологическому воздействию считается период органогенеза (первые 12 недель беременности), но безопасность проводимой терапии должна анализироваться на всех сроках беременности.

На основании комплексного анализа имеющихся данных по тератогенной активности препаратов FDI разработано 5 категорий, определяющих вероятностный риск использования препаратов в период беременности (см. таблицу).

Согласно данным FDA, к категории D среди антидепрессантов относятся ТЦА и пароксетин, следовательно, их применения при беременности необходимо по возможности избегать. Учитывая, что именно первый триместр беременности представляет наибольшую опасность для формирования аномалий, у женщин, имеющих репродуктивные планы, применение этих препаратов целесообразно ограничить. Все остальные современные антидепрессанты принадлежат категории С. Поскольку существуют результаты исследования на животных, указываю-

щие на негативное влияние на плод, и нет адекватных и хорошо контролируемых результатов исследований на людях, препараты категории С можно использовать во время беременности, только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода [19]. Анализ современных данных о неблагоприятном влиянии современных антидепрессантов на развитие плода показывает наибольшую безопасность применения сертралина и циталопрама [27].

С учетом достаточно широкого применения антидепрессантов среди беременных можно сказать, что в последние годы накопился фактический материал для сравнительного анализа рисков, связанных с их приемом, и рисков, сопряженных с отказом от терапии. Эти вопросы имеют особое значение – негативное влияние на плод оказывают как эмоциональное состояние беременной женщины, так и применяемые в этот период фармакологические препараты. В настоящее время в научной литературе обсуждается не только влияние антидепрессантов на плод, но и их значение в формировании рисков спонтанных аборт [6], преждевременных родов (ранее 37 недель) [45], влияние на психомоторное развитие ребенка в различные возрастные периоды [40, 46] и связь с развитием заболеваний аутистического спектра [22]. Отдельные исследования дают весьма противоречивые результаты. В недавно опубликованном систематическом обзоре Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) указывается, что нынешний уровень доказательств исключает выводы о пользе или вреде использования антидепрессантов во время беременности для исходов родов и развития ребенка как в младенческом, так и в более старшем возрасте [32]. Поэтому терапевтические подходы должны опираться на клинические суждения, в которых анализируется потенциальная польза для матери и вероятностные риски для развития плода.

Таблица. Категории риска применения препаратов FDI во время беременности

Категория	Интерпретация	Пояснение
А	Контролируемые исследования доказали отсутствие риска	Контролируемые исследования, проведенные в популяции беременных женщин, доказали отсутствие влияния препарата на плод
В	Нет доказательств о риске применения человеком	Определенный риск регистрируется в экспериментах на животных, но нет данных о влиянии на человека (либо нет доказательных исследований, подтверждающих безопасность применения у человека, а в эксперименте на животных риски не выявлены)
С	Риск не может быть исключен	Исследования на людях отсутствуют, в эксперименте на животных обнаружен потенциальный риск. Однако при применении потенциальная польза может превышать имевшиеся риски
Д	Имеется потенциальный риск	Исследования или постмаркетинговое применение у беременных женщин выявили потенциальный риск для плода. Использование у беременных женщин может быть приемлемым, несмотря на риск (например, если препарат необходим в ситуации, угрожающей жизни, или серьезного заболевания, для которых более безопасные препараты не могут быть использованы)
Х	Противопоказаны при беременности	Имеются доказательные данные о высоком риске, который превышает пользу

Общие принципы ведения беременности у пациенток с депрессивным расстройством

В период обострения депрессии и проведения купирующей терапии наступление беременности крайне нежелательно. В периоде купирующей терапии все женщины детородного возраста должны быть предупреждены о необходимости обеспечения надежной контрацепции.

Женщины репродуктивного возраста, страдающие аффективным расстройством, должны быть информированы о нежелательности незапланированной беременности и необходимости обсуждения репродуктивных планов с психиатром.

При обсуждении с женщинами возможности рождения ребенка необходимо учитывать:

- планирование беременности для своевременной оценки возможности применения антидепрессивных препаратов как при беременности, так и на этапе ее планирования;
- подробную медицинскую информацию о влиянии антидепрессантов на плод, так как часто реальные риски переоцениваются;
- потенциальные риски при отсутствии адекватной антидепрессивной терапии;
- возможные риски, связанные с ухудшением психического состояния как во время беременности, так и в послеродовом периоде;
- предупреждение о необходимости постепенной отмены препаратов в случае принятия решения об их отмене;
- предупреждение о необходимости более частого посещения психиатра во время беременности (не реже 2 раз в месяц);
- информацию об альтернативных методах терапии в период беременности.

Прием психотропных препаратов (в частности, антидепрессантов) часто связан с повышением массы тела и развитием ожирения, которое рассматривается как фактор риска формирования дефектов нервной трубки [26]. Вопросы коррекции массы тела желательно включать в программу подготовки к беременности. С этой целью целесообразно проводить образовательные программы по формированию навыков сбалансированного питания и контроля массы тела, которые должны учитываться женщиной и в период уже наступившей беременности.

Вопросы проведения антидепрессивной терапии у беременных должны решаться на основании тщательной оценки соотношения польза/риск. Рекомендации предлагаются на основе оценки анамнеза пациентки, анализа частоты депрессивных фаз, их тяжести, остаточной симптоматики в период ремиссии, характера проводимой терапии, но окончательное решение принимает пациентка. Ряд исследователей высказывают сомнение о необходимости в подавляющем большинстве случаев продолжать противорецидивную терапию антидепрессантами.

Но как группу риска по обострению депрессии выделяют пациенток с частыми депрессивными эпизодами и женщин, которые планируют беременность при прошествии менее шести месяцев после перенесенного обострения заболевания [51].

На этапе планирования, при условии устойчивого состояния пациентки, целесообразно проводить коррекцию имеющейся противорецидивной терапии. Основной принцип – возможная минимизация психотропных препаратов при условии сохранения ремиссии. Желательно на этом этапе исключить из терапии потенциально опасные препараты – пароксетин и ТЦА. На этапе противорецидивной терапии ряд женщин наряду с антидепрессантами получают нормотимическую терапию. Но при этом следует учитывать, что такие препараты, как вальпроат и карбамазепин, вызывают дефицит фолиевой кислоты, что сопряжено с увеличением риска дефектов формирования нервной трубки [24]. Эти препараты не должны применяться в первые шесть недель беременности. Соответственно, отмена должна проводиться на этапе планирования. В обзоре Ушкаловой А.В. с соавт. (2012) [1] приведены подробные данные о влиянии нормотимиков на течение беременности, развитие плода. У женщин, имеющих репродуктивные планы, целесообразно по возможности избегать полифармакотерапии [23].

В случаях, когда принимается решение об отмене психотропной терапии в период беременности (решение врача или отказ женщины от приема препаратов в этот период), отмену препаратов целесообразно проводить на этапе планирования. В случаях планирования беременности у женщин с прогнозируемыми проблемами с зачатием (возраст старше 30 лет, история бесплодия у женщины или ее партнера) заблаговременная отмена психотропного препарата не рекомендуется. В этих случаях препарат отменяется после получения положительного результата теста на беременность, что соответствует 2-й неделе беременности. Возможность такой тактики определяется тем, что в полноценный плацентарный оборот формируется на 2–3 неделе после оплодотворения, таким образом минимизируется эмбриологическое воздействие [23]. При принятии решения об отмене терапии должны быть предложены немедикаментозные методы лечения (психотерапия) и обеспечена возможность более частого мониторинга состояния пациентки.

Коррекция психотропной терапии в определенных случаях целесообразна в предродовом периоде. Некоторые препараты могут быть токсичны или вызывать реакцию отмены у новорожденного. С приемом во время беременности женщиной СИОЗС (пароксетин, флюоксетин) связывают беспокойство новорожденных, дыхательную недостаточность, гипогликемию [13, 16], с седативными препаратами (в частности, транквилизаторами) – нарушения у новорожденных, подобные симптомам отмены [48]. У женщин, психическое состояние которых стабильно, желательно максимально редуцировать дозы

психотропных препаратов за 2–4 недели до предполагаемых родов, что уменьшит вероятность развития проблем у новорожденного [23].

Заключение

В научной литературе описано множество факторов, влияющих на риск развития депрессии в течение беременности. Наиболее значимый среди них – история депрессии в анамнезе. Однако вне зависимости от присутствия факторов риска существует мнение о необходимости проведения скрининга для выявления депрессии у большинства беременных в каждом триместре беременности [5].

Вопрос о пользе или вреде применения антидепрессантов при лечении депрессии у беременных

до сих пор остается открытым в связи с недостатком информации и сравнительных исследований, сложности и высокой ответственности проведения специальных исследований. Современные рекомендации категорически не запрещают использование антидепрессантов в период беременности. Скорее, они предлагают балансировать на основании оценки пользы/риска для матери и плода при условии вероятности рецидива депрессии в течение беременности при условии отсутствия тимоаналептической терапии [2, 50, 51]. Такой принцип диктует индивидуальный подход к каждому случаю, но при этом способствует неопределенности, которую можно рассматривать как вынужденную попытку минимизировать ответственность за принятое решение в условиях отсутствия надежной доказательной базы.

Список литературы

1. Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А. Применение нормотимических средств во время беременности // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – № 3. – С. 9–17.
2. Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А., Шофман 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. 913–980.
3. Alder J., Fink N., Bitzer J., Ho'sli I., Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2007 Mar. – Vol. 20 (3). – P. 189–209.
4. Alwan S., Reefhuis J., Rasmussen S.A. et al. Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population // J Clin Pharmacol. – 2011. – Vol. 51. – P. 264–270.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no 343; psychosocial risk factors: perinatal screening and intervention // Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 108. – P. 469–477.
6. Andersen J.T., Andersen N.L., Horwitz H. et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage // Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 124. – P. 655–661.
7. Andersson L., Sundstrom-Poromaa I., Bixo M., Wulff M., Bondestam K., Strom M. Point prevalence of psychiatric disorders during the second trimester of pregnancy: a population-based study // Am J Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – P. 148–154.
8. Andrade S.E., Raebel M.A., Brown J. et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 198 (2). – P. 194–195.
9. Archer J.S. Relationship between estrogen, serotonin, and depression // Menopause. – 1999. – Vol. 6. – P. 71–78.
10. Bonari L., Koren G., Einaron T.R. et al. Use of antidepressants by pregnant women: evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based counseling and determinants of decision making // Arch Womens Ment Health. – 2005. – Vol. 8. – P. 214–220.
11. Chang S.S., Renshaw D.C. Psychosis and pregnancy // Compr Ther. – 1986. – Vol. 12. – P. 36–41.
12. Chaudron L.H., Wisner K.L. Perinatal depression screening: let's not throw the baby out with the bath water! // J Psychosom Res. – 2014. – Vol. 76. – P. 489–491.
13. Cohen L.S., Heller V.L., Bailey J.W. et al. Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine // Biol Psychiatry. – 2000. – Vol. 48. – P. 996–1000.
14. Cohen L.S., Altshuler L.L., Harlow B.L. et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment // JAMA: The Journal of the American Medical Association. – 2006. – Vol. 295 (5). – P. 499–507.
15. Cooper W.D., Willy M.E., Pont S.J. et al. Increasing use of antidepressants in pregnancy // Am J Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 196. – P. 541–545.
16. Costei A.M., Kozar E., Ho T. et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine // Arch Pediatr Adolesc Med. – 2002. – Vol. 156. – P. 1129–1133.
17. Cox J.L., Holden J.M., Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale // Br J Psychiatry. – 1987. – Vol. 150. – P. 782–786.
18. Dole N., Savitz D.A., Hertz-Picciotto I. et al. Maternal stress and preterm birth // Am J Epidemiol. – 2003 Jan. – Vol. 157 (1). – P. 14–24.
19. Food and Drug Administration 21CFR201.57. Food and drugs. – London: Department of Health and Human Services, 2011.
20. Gavin N.I., Gaynes B.N., Lohr K.N. et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence // Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 106. – P. 1071–1083.
21. Glover V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done // Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. – 2014 Jan. – Vol. 28 (1). – P. 25–35.
22. Harrington R.A., Lee L.C., Crum R.M. et al. Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay // Pediatrics. – 2014. – Vol. 133. – P. 1241–1248.
23. Hendrick V. General Considerations in Treating Psychiatric Disorders During Pregnancy and Following Delivery // Psychiatric Disorders in Pregnancy and the Postpartum / Edited by V. Hendrick. – Humana Press Inc. – 2006. – P. 1–13.
24. Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M., et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects // N Engl J Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1608–1614.
25. Kieler H., Artama M., Engeland A. et al. Selective serotonin pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries // BMJ. – 2012. – 344:d8012.
26. Koren G., Cohn T., Chitayat D. et al. Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants // Am J Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 136–137.
27. Koren G., Nordeng H. Antidepressant use during pregnancy: the benefit-risk ratio // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 207 (3). – P. 157–163.
28. Lancaster C.A., Gold K.J., Flynn H.A. et al. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review // Am J Obstet Gynecol. – 2010 Jan. – Vol. 202 (1). – P. 5–14.
29. Lokuge S., Frey B.N., Foster J.A. et al. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin // J of Clin Psychiatry. – 2011. – Vol. 72 (11). – P. 1563–1569.
30. Marcus S.M. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences – Motherisk Update 2008 // Can J Clin Pharmacol. – 2009. – Vol. 16. – P. 15–22.
31. Matthey S., Ross-Hamid C. The validity of DSM symptoms for depression and anxiety disorders during pregnancy // J Affect Disord. – 2011 Oct. – Vol. 133 (3). – P. 546–552.
32. McDonagh M., Matthews A., Phillip C. et al. Antidepressant treatment of depression during pregnancy and the postpartum period // Evidence Report / Technology Assessment No. 216. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10057-I). AHRQ Publication No. 14-E003-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. – 2014 Jul. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm (дата обращения 10.07.2015).
33. Melville J.L., Gavin A., Guo Y., Fan M.Y., Katon W.J. Depressive disorders during pregnancy: prevalence and risk factors in a large urban sample // Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 116. – P. 1064–1070.
34. O'Hara M.W., Zekoski E.M., Philipps L.H. et al. Controlled prospective study of postpartum mood disorders: comparison of childbearing and nonchildbearing women // J Abnorm Psychol. – 1990. – Vol. 1. – P. 3–15.
35. Palladino C.L., Singh V., Campbell J., Flynn H., Gold K.J. Homicide and suicide during the perinatal period: findings from the National Violent Death Reporting System // Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 118. – P. 1056–1063.
36. Patkar A.A., Bilal L., Masand P.S. Pharmacotherapy of depression in pregnancy // Am Clin Psychiatry. – 2004. – Vol. 16. – P. 87–100.
37. Pawlby S., Hay D.F., Sharp D., Waters C.S., O'Keane V. Antenatal depression predicts depression in adolescent offspring: prospective longitudinal community-based study // J Affect Disord. – 2009. – Vol. 113. – P. 236–243.
38. Pearlstein T. Depression during Pregnancy // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2015. – Vol. 29. – P. 754–764.

39. Pearson R.M., Evans J., Kounali D., Lewis G., Heron J., Ramchandani P.G., O'Connor T.G., Stein A. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70. – P. 1312–1319.
40. Pedersen L.H., Henriksen T.B., Olsen J. Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age // *Pediatrics*. – 2010 Mar. – Vol. 125 (3). – P. 600–608.
41. Petersen I., Gilbert R.E., Evans S.J., Man S.L., Nazareth I. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from the health improvement network // *J of Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72 (7). – P. 979–985.
42. Portnoi G., Chng L.A., Karimi-Tabesh L. et al. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol*. – 2003. – Vol. 189. – P. 1374–1377.
43. Ray S., Stowe Z.N. The use of antidepressant medication in pregnancy // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. – 2014. – Vol. 28 (1). – P. 71–83.
44. Roca A. et al. Unplanned pregnancy and discontinuation of SSRIs in pregnant women with previously treated affective disorder // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – Vol. 150. – P. 807–813.
45. Staneva A. et al. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review // *Women Birth*. – 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wombi.2015.02.003> (дата обращения 19.07.2015).
46. Suri R., Helleman G., Stowe Z.N. et al. A prospective, naturalistic, blinded study of early neurobehavioral outcomes for infants following prenatal antidepressant exposure // *J Clin Psychiatry*. – 2011 Jul. – Vol. 72 (7). – P. 1002–1007.
47. Swallow B.L., Lindow S.W., Masson E.A., Hay D.M. Psychological health in early pregnancy: relationship with nausea and vomiting // *J Obstet Gynaecol*. – 2004. – Vol. 24. – P. 28–32.
48. Swortfiguer D., Cissoko H., Giraudeau B. et al. Neonatal consequences of benzodiazepines used during the last month of pregnancy // *Arch Pediatr*. – 2005 Sep. – Vol. 12 (9). – P. 1327–1331.
49. Weissman M.M., Olfson M. Depression in women: implications for health care research // *Science*. – 1995. – Vol. 269. – P. 799–801.
50. Wisner K.L., Zarin D.A., Holmboe E.S. et al. Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy // *Am J of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157 (12). – P. 1933–1940.
51. Yonkers K.A., Gotman N., Smith M.V. et al. Does antidepressant use attenuate the risk of a major depressive episode in pregnancy? // *Epidemiology*. – 2011. – Vol. 22. – P. 848–854.

Therapy of depression during pregnancy: find the solutions in the face of uncertainty

Mazo G.^{1,2}, Nikiforova J.¹, Ganzenko M.¹

¹ St.-Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute

² St.-Petersburg state university

SUMMARY. Depression in women during pregnancy is associated with obstetric pathology and may influence the development of the fetus, as well as the risk of mental disorders in the child. The question of the benefits or harms of use of antidepressants in treating depression in pregnant women is still open due to lack of information, comparative studies, the challenging and the high responsibility of the special studies. Current recommendations are not strictly prohibit the use of antidepressants during pregnancy. This question is to be decided individually in each case. The possible consequences of both the disease and the therapy for mother and fetus must be taking into account. Women with depression should receive a comprehensive information about potential risks when planning the pregnancy.

KEY WORDS: depression, pregnancy, antidepressants.

CONTACTS: Galina-mazo@yandex.ru

Роль гендерного фактора в вопросах эффективности и переносимости антипсихотической терапии у больных с расстройствами шизофренического спектра (эндокринологические аспекты)

Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Царенко М.А.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России

РЕЗЮМЕ: В представленной статье обсуждается роль гендерного фактора в вопросах эффективности и переносимости психофармакотерапии у больных с расстройствами шизофренического спектра. Приведена феноменология определений, характеризующих разграничение мужского и женского пола. Рассмотрены данные о биологических основах гендерных различий, частоте встречаемости и клинических особенностях нейроэндокринных дисфункций (НЭД) у больных с расстройствами шизофренического спектра при терапии антипсихотиками первого и второго поколений. Показано, что более уязвимыми для формирования ряда НЭД являются больные женского пола. Подчеркивается, что проблема переносимости в настоящее время более актуальна и значима по сравнению с вопросами эффективности антипсихотиков, поскольку именно непереносимость или плохая переносимость служат одними из наиболее частых причин несоблюдения режима терапии, вплоть до полного отказа от нее.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: расстройства шизофренического спектра, гендерный фактор, антипсихотическая терапия, нейроэндокринные дисфункции.

КОНТАКТ: gorobetsln@mail.ru

На основании экспериментальных, биологических и эпидемиологических исследований были выделены две группы факторов, влияющих на эффективность и переносимость антипсихотических препаратов у психически больных. К первой и, по мнению ряда авторов, основной группе относятся факторы, связанные с применяемым антипсихотиком: особенности фармакодинамики (спектр рецепторной предпочтительности); широта терапевтического действия (диапазон между терапевтической и токсической дозами); фармакодинамические показатели; дозозависимость побочных эффектов (ПЭ); полипрагмазия; наличие ПЭ при предшествующей терапии и т. д. Ко

второй, не менее важной группе принадлежат факторы, относящиеся к пациенту: возрастные, гендерные, метаболические, элиминационные, энзимные, аллергические, иммунологические, морфофункциональные (включая антропометрические), коморбидные соматические заболевания, информационный и др. [1, 4, 8, 9, 10, 11, 20, 45, 56, 63, 68].

В последние годы в связи с изменившейся парадигмой терапевтических подходов в психиатрии все большее внимание уделяется именно второй группе факторов, в частности, гендерному фактору, в определенной степени влияющему на эффективность и переносимость антипсихотиков.



Феноменология определений, относящихся к разграничению между мужским и женским полом, достаточно многообразна (рис. 1). В большинстве научных источников термин «гендер» используется не только для разграничения по половому признаку на основе социальной роли, предложенному Д. Мани, а в более широком смысле, подразумевая и биологическую составляющую [6].

Несмотря на безусловную значимость гендерного фактора в проблеме подбора психофармакотерапии с целью достижения оптимальной эффективности и минимизации развития побочных эффектов, эта область изучена недостаточно, о чем свидетельствует непоследовательность и противоречивость результатов, полученных к настоящему времени в соответствующих исследованиях.

Анализ обзора литературы базы данных PubMed с 1990 г. с помощью поисковых терминов «гендер», «антипсихотики», «шизофрения», «фармакокинетика», «фармакодинамика», «фармакогеномика», а также публикаций из списков литературы к оригинальным статьям, касающихся специфичности по полу в отношении эффективности и побочных эффектов антипсихотиков, позволил обнаружить более 200 работ, в которых обсуждаются различные аспекты указанной проблемы. В большинстве исследований пол ассоциируется с такими факторами, как возраст, начало заболевания, генетика и др. [28, 31, 40, 61, 69]. В ряде публикаций приводятся данные о роли гендерного фактора в формировании таких нейроэндокринных дисфункций (НЭД), как прибавка массы тела, метаболический синдром, нейролептическая гиперпролактинемия (НГП), репродуктивные дисфункции, и подчеркивается, что женщины отличаются от мужчин не только по распространенности, но и по проявлению клинических симптомов, связанных с побочными эффектами антипсихотиков [3, 13, 15].

Роль гендерного фактора в реагировании на антипсихотическую терапию больных шизофренией не

вызывает сомнений. Однако принято считать, что как «полоспецифичная» эффективность, так и гендерные различия в эндокринных побочных эффектах проявляются только в сочетании с другими факторами (рис. 2) и имеют общие этиопатогенетические основы, не в последнюю очередь связанные с особенностями функционирования эндокринной системы у мужчин и женщин [3, 21, 57, 65].

Например, рассматривая гендерные различия в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, следует указать на большую уязвимость этой сферы у женщин (например, большой риск развития НГП). Такие нейроэндокринные аномалии у пациентов с шизофренией, как хроническая гиперпролактинемия (ГП), потенциально могут быть минимизированы с помощью ряда антипсихотиков второго поколения (АВП), удерживающих в оптимальных пределах уровень пролактина (ПРЛ). Melkersson K. с соавт. [46] при исследовании влияния антипсихотиков на секрецию ПРЛ, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста – 1, концентрацию инсулина и глюкозы показали, что женщинам требовались более низкие терапевтические дозы антипсихотиков, однако уровень ПРЛ при этом был таким же, как и у мужчин, получавших более высокие дозы препаратов. Авторы считают, что различия в чувствительности к антипсихотикам, связанные с полом, обусловлены гендерными различиями в гипоталамо-гипофизарной регуляции выработки ПРЛ. В исследовании Szymanski S., Lieberman J.A., Alvir J.M. с соавт. [66] были обнаружены высокие уровни ПРЛ у страдающих психозами женщин, что, в отличие от мужчин, коррелировало у них с лучшей эффективностью и переносимостью терапии.

С одной стороны, согласно данным многочисленных авторов [3, 32, 41, 47, 50, 60, 64, 66], в популяции в целом уровень ПРЛ в крови не имеет значимых гендерных различий, но в ответ на терапию антипсихотиками женщины обнаруживают более выраженное

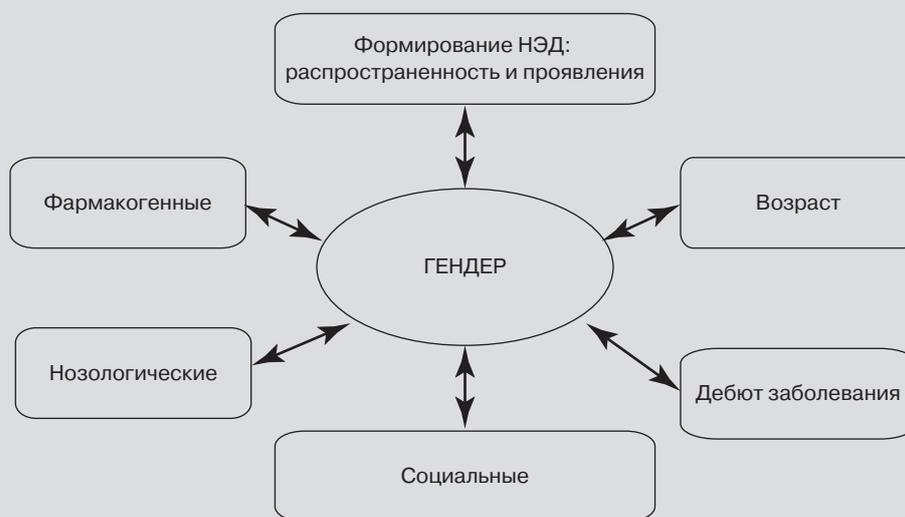


Рисунок 2. «Полоспецифичная» эффективность и переносимость: основные факторы

повышение его уровней, чем мужчины. Поскольку выработка ПРЛ подавляется дофамином, особенно выраженное повышение гормона у женщин предполагает большую чувствительность к блокаде дофаминовых рецепторов антипсихотиками, что, возможно, связано с антидофаминергическим эффектом эстрогена. Эти данные подтверждены исследованием Buckman M.T., Peake G.T. [19], в котором обнаружено повышение уровня ПРЛ в ответ на введение перфеназина в группе психически здоровых женщин, получавших экзогенный эстроген.

С другой стороны, сторонники «эстрогенпротективной» теории патогенеза шизофрении считают, что эстрогены обладают своеобразным антипсихотическим эффектом и могут оказывать протективное действие на больных шизофренией женщин [14, 21, 22, 25, 26, 36, 42, 43, 58, 62]. Свою точку зрения авторы аргументируют тем, что женщины в репродуктивном периоде отличаются большей восприимчивостью к терапии антипсихотиками и нуждаются в меньших дозах этих препаратов для достижения симптоматической ремиссии, чем мужчины или женщины после наступления менопаузы. Исследователи полагают, что эстрогены действуют как естественные антипсихотики, блокируя или ослабляя восприимчивость дофаминовых рецепторов или подавляя синтез дофамина [7, 25, 43, 48].

Помимо собственно антипсихотического эффекта эстрогенов авторы указывают на еще один из возможных механизмов их действия, связанного с активацией микросомального метаболизма антипсихотиков в печени, что приводит к более выраженному эффекту антипсихотических препаратов. В исследовании Kulkarni J., Gavrilidis E., Hayes E. с соавт. [42] было показано, что добавление эстрадиола к антипсихотической терапии приводило к более выраженному улучшению показателей шкалы PANSS. Однако использование эстрогенов в качестве адъювантов к антипсихотической терапии ограничивается побочными эффектами, способствующими развитию рака груди и мочеполовой системы у женщин и феминизации у мужчин. Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, по мнению Seeman M.V. и Lang M. [62], предположительно может избежать развития такого побочного действия эстрогенов.

Различия в ответной реакции на антипсихотики, клиническое течение и исход шизофрении могут иметь отношения и к гендерно-специфичным особенностям строения и функционирования головного мозга. Например, после начала приема АВП может наблюдаться зависимость от пола изменение объема хвостатого ядра стриатума. Прием этих препаратов, по мнению отдельных авторов, ассоциировался с повышением объема этого образования через некоторое время после начала лечения у мужчин и его понижением у женщин [35]. Напротив, в исследовании Parellada E., Lomena F., Catafau A.M. с соавт. [51] было обнаружено отсутствие половых различий в отношении дофаминовых D_2 -связанных рецепторов у не по-

лучавших ранее психофармакотерапию (drug-naïve) больных шизофренией, что противоречило предыдущим сообщениям о левой латеральной стриарной асимметрии у пациентов-мужчин.

Таким образом, данные о половых различиях морфологии мозга у больных шизофренией противоречивы, но имеются сведения о том, что гендерные различия определенных областей мозга характерны как для нормы, так и для патологии. Это позволяет предположить, что одни и те же факторы являются важными как обуславливающие половые различия и при нормальных процессах нейрогенеза, и у больных с психическими расстройствами [12, 43, 45]. По мнению Salem J.E., Kring A.M. [58], в понимании гендерных различий при шизофрении могут иметь значение рассмотрение и дальнейшие исследования гипотезы о том, что мужчины более склонны к предположительно плохо прогнозируемому нейрогенетическому подтипу шизофрении, а женщины – к генетически «хорошему» прогнозу и «аффективному подтипу шизофрении», генетически имеющему отношение к аффективным расстройствам.

К настоящему времени не сформулировано конкретных рекомендаций или схем терапии, предполагающих роль гендерных различий как основного фактора в выборе того или иного антипсихотика, которая подходила бы для всех терапевтических модальностей (антипсихотик, доза, длительность приема и др.), несмотря на широкое обсуждение данной проблемы [28].

В 90-х годах XX столетия женщины как часть популяции в целом были непропорционально больше, чем мужчины, представлены при проведении клинических исследований антипсихотических препаратов. В то же время сведений, дающих значимую оценку возможных гендерных отличий в эффективности и развитии побочных эффектов, было представлено относительно мало [13].

Гендерные различия в реакции на антипсихотики как животных, так и людей были достаточно хорошо изучены при терапии антипсихотиками первого поколения (АПП). В целом эти исследования показали, что степени выраженности положительного реагирования на препараты у самок и улучшения симптоматики у женщин были выше [61], хотя уровень выраженности экстрапирамидной симптоматики также был более высоким [62, 66]. По данным ряда авторов [15, 22, 30, 36, 60, 66], пациентки с шизофренией в молодом возрасте нуждаются в меньших дозах АПП, чем мужчины. Авторы считают, что это может быть объяснено либо меньшей (до 40-летнего возраста) в среднем массой тела у женщин, либо тем, что после наступления менопаузы женщины чаще нуждаются в получении даже более высоких доз антипсихотиков, чем мужчины. В исследовании амбулаторных пациентов, страдающих шизофренией [15], обнаружено, что средние поддерживающие дозы хлорпромазина (302 мг) для женщин были эквивалентны 431 мг у мужчин. В работе Salokangas R.K. [39] было показано, что только жен-

щины среднего возраста нуждаются в более низких дозах антипсихотиков, чем мужчины в целом, а также женщины после менопаузы, получавшие ранее непропорционально высокие дозы препаратов. Исследования других авторов [16, 40, 47, 56, 67] показали более быструю и выраженную степень улучшения состояния женщин в ответ на терапию АПП, чем мужчин как при первом психотическом эпизоде (ППЭ), так и при хронической шизофрении. Так, после 20 недель антипсихотической терапии 87 % женщин отмечали полную симптоматическую ремиссию в отличие от всего лишь 55 % мужчин. Кроме того, женщин, достигших ремиссии после 45 недель терапии, оказалось 95,4 %, тогда как мужчин в ремиссии даже после 56 недель лечения было 70,7 %. В исследовании Вильянова В.Б. [2] показано, что эффективность АПП за прошедшие 30 лет значительно ($p < 0,01$) снизилась у мужчин. Автор отмечает усиление влияния гендерного фактора как одного из признаков патоморфоза шизофрении, которое может быть нивелировано за счет применения АВП.

В ряде других работ [45, 53] было выявлено отсутствие влияния дозировок АПП на формирование НГП у женщин и отсутствие гендерных различий в выборе дозы и реагировании на терапию с учетом возраста начала заболевания. Однако при рассмотрении всех этих вариантов остается неясным, можно ли применять результаты таких исследований к общей популяции больных шизофренией (как мужчин, так и женщин). Относительное замедление по мере старения мозгового кровотока [30], медленное снижение D_2 -рецепторной активности с возрастом [54, 69] и уменьшение уровней эстрогенов после менопаузы может служить объяснением тому, что женщины в позднем возрасте нуждаются в повышенных дозах антипсихотиков. Исследователи считают, что в отношении как остроты реакции, так и личностной и социальной сохранности женщины с шизофренией после 40 лет нуждаются в меньших дозах антипсихотиков, чем мужчины, хотя в более старшем возрасте эти преимущества женщин могут исчезать [36, 61].

В последние годы появились исследования, касающиеся гендерных различий при использовании АВП. В ряде работ рассматривалась эффективность этой группы препаратов у мужчин по сравнению с женщинами, но преимущества по полу здесь были менее значимыми, чем при аналогичном исследовании свойств представителей АПП. Так, в одних исследованиях [52, 56] не было обнаружено гендерных различий в эффективности терапии клозапином. Напротив, в других работах [44, 66] представлены данные о том, что женский пол является предиктором более слабой степени реагирования на лечение. В исследовании Haring С., Meise U., Humpel С. с соавт. [33] обнаружено, что содержание клозапина в плазме у мужчин составляет только 69,3 % уровня, отмеченного у женщин. Как и АПП, клозапин значительно не повышает уровни ПРЛ в плазме, хотя и может кратковременно повышать уровень этого гормона

[37, 38]. Больше подавление секреции ПРЛ в ответ на окситоциновую пробу Абурела (challenge test) во время лечения клозапином коррелирует с лучшим клиническим реагированием на прием препарата [23]. В исследовании Goldstein J.M., Cohen L.S., Horton N.J. с соавт. [27] было показано, что принимающие оланзапин женщины отмечают значимо лучшее реагирование на терапию вне зависимости от длительности лечения и срока протекания заболевания.

В обзоре Aichhorn W. с соавт. [13] приводятся данные по исследованию гендерных фармакокинетических различий и нежелательных эффектов при применении шести АВП – арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон и zipразидон. Связанные с полом различия продемонстрированы в фармакокинезе cytochrome P450 (CYP) с наиболее высокой активностью у женщин для CYP3A4 и CYP2D6. Даже если и существуют фармакокинетические различия между мужчинами и женщинами, более высокое содержание в плазме у женщин обнаружено только в отношении оланзапина и клозапина.

Подчеркнем, что многие исследования подтверждают влияние гендерного фактора не столько на эффективность терапии, сколько на переносимость, а именно на профиль побочных эффектов антипсихотиков. В настоящее время ведется активное изучение широкого спектра нейроэндокринных и метаболических нарушений при терапии АВП. В ходе таких исследований было показано влияние фактора пола на частоту развития тех или иных НЭД.

Так, результаты исследований, проведенных в отделе психиатрической эндокринологии Московского НИИ психиатрии в 2002–2007 гг., показали, что частота формирования НЭД при длительной (18 месяцев) монотерапии АВП (оланзапин, рисперидон, клозапин, кветиапин, амисульприд) у женщин значительно ($p < 0,01$) превышает таковую у мужчин (43,6 и 18,2 % соответственно). Анализ частоты встречаемости НЭД при монотерапии отдельным препаратом показал, что у женщин НЭД формируются достоверно ($p < 0,01$) чаще при терапии всеми указанными препаратами, исключая кветиапин. Формирование НЭД у мужчин происходит практически с равной частотой при терапии рисперидоном, клозапином и кветиапином. При терапии оланзапином НЭД у мужчин формируются чаще (различия не достигают степени значимости), а при терапии амисульпридом – значительно ($p < 0,01$) реже по сравнению с пациентами, находящимися на терапии клозапином, рисперидоном и кветиапином. У женщин НЭД формируются значительно ($p < 0,01$) реже при терапии кветиапином (межгрупповые сравнения с учетом гендерного фактора). Кроме того, спектр клинических проявлений НЭД у женщин более широкий по сравнению с пациентами мужского пола [3, 4].

К настоящему времени установлено, что НГП представляет собой частое и стойкое нарушение, в 48–93 % встречающееся у женщин репродуктивного возраста и в 42–47 % случаев – у мужчин [5]. В процессе лечения антипсихотиками уровень ПРЛ

может повышаться более чем в 10 раз по сравнению с нормой. Отмечено, что 48–93 % женщин обнаруживают НМЦ с сопутствующей галактореей или без нее и снижение либидо. У мужчин повышение ПРЛ ассоциируется с ослаблением либидо, импотенцией и стерильностью. Данные о связи этих клинических проявлений с уровнем ПРЛ, а также о влиянии гендерных факторов на сексуальные дисфункции пока остаются противоречивыми.

В исследовании Kleinberg D.L., Davis J.M., De Coster R. [39] было показано, что рисперидон вызывает дозозависимое повышение уровня ПРЛ у обоих полов, но связанные с ГП побочные эффекты не коррелировали с показателями этого гормона. Среди принимавших рисперидон пациентов у 10 % женщин проявлялась аменорея и галакторея вне зависимости от дозировки препарата, в то время как у мужчин эректильная и эякуляторная дисфункции отмечались при назначении высоких доз.

По данным Горобец Л.Н. [3], НМЦ и снижение либидо значимо ($p < 0,01$) чаще формируются у женщин, больных параноидной шизофренией с непрерывным и эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом при длительной терапии независимо от применяемого препарата. При купирующей антипсихотической терапии у женщин НМЦ формируются значимо ($p < 0,01$) чаще при терапии рисперидоном и амисульпридом (65,2 и 61 % соответственно). Статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение частоты встречаемости и выраженности снижения либидо обнаруживают женщины при терапии рисперидоном, оланзапином, клозапином и галоперидолом (56,2, 56, 52 и 72 % соответственно), а галактореи – при терапии рисперидоном, амисульпридом, галоперидолом и оланзапином (69,6, 57,4, 72 и 46,5 % соответственно). Напротив, у мужчин купирующая антипсихотическая терапия не оказывает заметного влияния как на сексуальные функции, так и на развитие галактореи. Более выраженный пролактогенный эффект у женщин по сравнению с мужчинами при терапии галоперидолом, рисперидоном, клозапином был показан также в исследовании David S.R., Taylor C.C., Kinon B.J. с соавт. [24]. Напротив, Basson V.R. с соавт. [17] считают, что мужчины при приеме антипсихотиков в большей степени подвержены нейроэндокринным нарушениям, в частности, ГП и сексуальным дисфункциям. Сходные результаты были получены в исследовании Grunder G., Wetzell H., Schlosser R. [39].

Большинство рассмотренных исследований демонстрируют, что клозапин и оланзапин ассоциируются с большей прибавкой массы тела, чем другие АВП, и такие выраженные побочные эффекты, как метаболический синдром, включающий в себя «внутреннее ожирение» (increased visceral adiposity), гипергликемию, гипертензию и дислипидемию, вызванные АВП, наиболее часто наблюдаются у женщин. В ряде работ [3, 18] было показано, что пол, начальная масса тела и длительность лечения являются факторами, влияющими на повышение ИМТ. Риск

прибавки массы тела при этом выше у женщин, чем у мужчин, а также у пациентов с изначально низким весом, а наиболее высоким этот риск бывает у тех, кто получал терапию менее года, чем у лечившихся дольше этого срока. Более высокий риск повышения ИМТ у женщин по сравнению с мужчинами также отмечался при терапии рисперидоном [24]. Таким образом, в большинстве исследований подтверждается большая уязвимость женщин к повышению ИМТ при приеме АВП, чем мужчин.

Однако в исследовании Basson V.R., Kinon B.J., Taylor C.C. с соавт. [17] были получены противоположные результаты. Проводилось сравнение оланзапина с галоперидолом и оланзапина с рисперидоном в двух контролируемых двойных слепых исследованиях. Авторы пришли к выводу, что пол оказывает значимое влияние на прибавку массы тела, но только в тех случаях, когда пациенты принимают оланзапин, и она при этом значимо выше у мужчин, чем у женщин. Интересно, что пациенты, получавшие наиболее высокие дозы, прибавляли в весе не больше, чем получавшие низкие дозировки препарата.

Гораздо меньше информации имеется относительно гендерных различий в формировании дистиреоза у психически больных. Так, по данным Reiser L.W. (1984) [55], явления дистиреоза на фоне проведения терапии антипсихотиками у женщин встречаются в 7 раз чаще, чем у мужчин, причем если у женщин дисфункция щитовидной железы чаще предшествует психическому заболеванию, то у мужчин в большинстве случаев она возникает после манифестации шизофренического процесса. В работе Горобец Л.Н. [3] показано, что АВП влияют на функциональное состояние ГГТ-оси как на центральном (гипоталамус – гипофиз), так и на периферическом (гипофиз – щитовидная железа) уровнях, при этом TRH-тест выявил сохранность секреторного резерва гипофиза у женщин при терапии оланзапином и галоперидолом и подавление секреторной функции гипофиза при терапии клозапином (в 75 % случаев) и кветиапином (в 33,3 % случаев).

Заключение

Приведенные данные о роли гендерного фактора в эффективности и переносимости антипсихотических препаратов свидетельствуют о необходимости учета этих параметров при проведении антипсихотической терапии. Проблема переносимости в настоящее время более актуальна и значима по сравнению с проблемой эффективности антипсихотиков, поскольку именно непереносимость или плохая переносимость являются одной из наиболее частых причин несоблюдения режима терапии вплоть до полного отказа от нее. Все это, безусловно, требует дальнейших всесторонних исследований указанной проблемы с целью уточнения участия гендерного фактора в патофизиологических механизмах шизофрении и разработке клинических, диагностических и терапевтических показаний к назначению антипси-

хотической терапии с учетом указанных параметров. Перспективным направлением для будущих исследований представляется создание обширной базы данных по гендерноспецифичным различиям в фармакокинетике и фармакодинамике. Дальнейшие

исследования в этой области помогут систематизировать информацию с целью разработки терапевтических рекомендаций и алгоритмов для повышения качества лечения пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Список литературы

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Проблемы клинической оценки переносимости терапии психотропными препаратами // Психиатрия и психофармакотерапия: журнал им. П.Б. Ганнушкина. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 17–20.
2. Вильянов В.Б. Гендерный фактор и эффективность современных антипсихотиков при лечении больных шизофренией // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2004. – № 2. – С. 18–20.
3. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. – 312 с.
4. Горобец Л.Н. Эндокринологические аспекты проблемы переносимости нейролептической терапии у больных шизофренией (возрастные и гендерные факторы) // Психиатрия и психофармакотерапия: журнал имени П.Б.Ганнушкина. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 41–47.
5. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии // Рациональная психофармакотерапия в психиатрической практике: руководство для практикующих врачей / под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. – М.: Литера, 2014. – С. 802–823.
6. Ильин Е.П. Пол и гендер. – Питер. – 2010. – 1250 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.litres.ru/evgeniy-iiin/pol-i-gender/> (дата обращения: 14.09.2015).
7. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении Руководство для врачей / Ред. Мосолов С.Н. Лондон, 2004.
8. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича. Сост. в Моск. НИИ психиатрии Минздрава России: приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия». – М., 1999. – 224 с.
9. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. – № 12–13. – С. 45–49.
10. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н.Мосолова. – М., 2012.
11. Психофармакологические и противосипилептические препараты, разрешенные к применению в России (Издание 2-е, исправленное и переработанное)/под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2004.
12. Abel K.M., Drake R., Goldstein J.M. Sex differences in schizophrenia // *Int Rev Psychiatry*. – 2010. – Vol. 22, No 5. – P. 417–428.
13. Aichhorn W., Gasser M., Weiss E.M. et al. Gender Differences in Pharmacokinetics and Side Effects of Second Generation Antipsychotic Drugs // *Current Neuropharmacology*. – 2005. – Vol. 3. – P. 73–85.
14. Al-Issa I. Sex differences in the aetiology of schizophrenia // *International Review of Applied Psychology*. – 1985. – Vol. 34. – P. 315–333.
15. Andia A.M., Zisook S., Heaton R.K. et al. Gender differences in schizophrenia // *J Nerv Ment Dis*. – 1995. – Vol. 183. – P. 522–528.
16. Angermeyer M.C., Kuhn L., Goldstein J.M. Gender and the course of schizophrenia: Differences in treated outcomes // *Schizophr Bull.* – 1990. – Vol. 16 (2). – P. 293–304.
17. Basson B.R., Kinon B.J., Taylor C.C. et al. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62. – P. 231–238.
18. Bobes J., Rejas J., Garcia-Garcia M. et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study // *Schizophrenia Research*. – 2003. – Vol. 62. – P. 77–88.
19. Buckman M.T., Peake G.T. Estrogen potentiation of phenothiazine-induced prolactin secretion in man // *J Clin Endocrinol. Metabol.* – 1973. – Vol. 37 (6). – P. 977–980.
20. Cadenhead K.S. Startle reactivity and prepulse inhibition in prodromal and early psychosis: effects of age, antipsychotics, tobacco and cannabis in a vulnerable population // *Psychiatry Res.* – 2011. – Jul. 30. – Vol. 188 (2). – P. 208–216.
21. Castle D.J., Abel K., Takei N. et al. Gender differences in schizophrenia: Hormonal effect or subtypes? // *Schizophrenia Bulletin*. – 1995. – Vol. 21. – P. 1–12.
22. Chouinard G., Annable L., Steinberg S. A controlled clinical trial of fluspirilene, a long-acting injectable neuroleptic, in schizophrenic patients with acute exacerbation // *J Clin Psychopharmacol.* – 1986. – Vol. 6 (1). – P. 21–26.
23. Curtis V.A., Wright P., Reveley A. et al. Effect of clozapine on d-feffuramine-evoked neuroendocrine responses in schizophrenia and its relationship to clinical improvement // *Br J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 166 (5). – P. 642–646.
24. David S.R., Taylor C.C., Kinon B. J. et al. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia // *Clinical Therapeutics*. – 2000. – Vol. 22. – P. 1085–1096.
25. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G. et al. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization // *American Journal of Psychiatry*. – 1991. – Vol. 148. – P. 1474–1485.
26. D'Mello D.A., McNeil J.A. Sex differences in bipolar affective disorder: neuroleptic dosage variance // *Compr Psychiatry*. – 1990. – Vol. 31 (1). – P. 80–83.
27. Goldstein J. M., Cohen, L. S., Horton, N. J. et al. Sex differences in clinical response to olanzapine compared with haloperidol // *Psychiatry Research*. – 2002. – Vol. 110. – P. 27–37.
28. Grolegger U., Novak-Grubic V. Gender, psychosis and psychotropic drugs: differences and similarities // *Psychiatr Danub.* – 2010. – Jun. – Vol. 22 (2). – P. 338–342.
29. Grunder G., Wetzel H., Schlosser R. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45 (1). – P. 89–97.
30. Gur R.E., Gur R.C. Gender differences in regional cerebral blood flow // *Schizophr Bull.* – 1990. – Vol. 16. – P. 247–254.
31. Haack S., Seeringer A., Thürmann P.A. et al. Sex-specific differences in side effects of psychotropic drugs: genes or gender? // *Pharmacogenomics*. – 2009. – Sep. Vol. 10 (9). – P. 1511–1526.
32. Halbreich U., Asnis G., Goldstein S. et al. Sex differences in response to psychopharmacological interventions in humans // *Psychopharmacol Bull.* – 1984. – Vol. 20 (3). – P. 526–530.
33. Haring C., Meise U., Humpel C. et al. Dose-related plasma levels of clozapine: Influence of smoking, behavior, sex and age // *Psychopharmacology*. – 1989. – Vol. 99. – P. S38–S40.
34. Hasegawa M., Gutierrez-Esteiro R., Way L. et al. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: Effect of smoking // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13. – P. 383–390.
35. Heitmiller D.R., Nopoulos P.C., Andreasen N.C. Changes in caudate volume after exposure to atypical neuroleptics in patients with schizophrenia may be sex-dependent // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 66. – P. 137–142.
36. Hogarty G.E., Goldberg S.C., Schooler N.R. et al. Drug and sociotherapy in the after-care of schizophrenic patients. II. Two-year relapse rates // *Arch Gen Psychiatry*. – 1974b. – Vol. 31 (5). – P. 603–618.
37. Jann M.W., Grimsley S.R., Gray E.C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine // *Clin Pharmacokine.* – 1993. – Vol. 24 (2). – P. 161–176.
38. Kane J.M., Cooper T.B., Sacher E.J. et al. Clozapine: plasma levels and prolactin response // *Psychopharmacology*. – 1981. – Vol. 73 (2). – P. 184–187.
39. Kleinberg D.L., Davis J.M., De Coster R. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // *Clin Psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 19. – P. 57–64.
40. Kolakowska T., Williams A.O., Ardern M. et al. Schizophrenia with good and poor outcome. I: Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction // *Br J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 146. – P. 229–239.
41. Koreen A.R., Lieberman J., Alvir J. et al. Plasma homovanillic acid levels in 1st episode schizophrenia. Psychopathology and treatment response // *Arch Gen Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51. – P. 132–138.
42. Kulkarni J., Gavrilidis E., Hayes E. et al. Special biological issues in the management of women with schizophrenia // *Expert Rev Neurother.* – 2012. – Jul. – Vol. 12 (7). – P. 823–833.
43. Leung A., Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature // *Acta Psychiatr Scand.* – Suppl. – 2000. – Vol. 401. – P. 3–38.
44. Lieberman J.A., Kane J.M., Safferman A.Z. et al. Predictors of response to clozapine // *J Clin Psychiatry*. – 1994. – Vol. 55 (9), suppl. B. – P. 126–128.
45. Magharious W., Goff D.C., Amico E. Relationship of gender and menstrual status to symptoms and medication side effects in patients with schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 1998. – Vol. 77. – P. 159–166.
46. Melkersson K., Hulting, A. L., Hall, K. Hormonal evaluation in schizophrenic patients treated with neuroleptics // *Neuroendocrinological Letter*. – 1999. – Vol. 20. – P. 199–204.
47. Meltzer H.Y., Busch D.A., Fang V.S. Serum neuroleptic and prolactin levels in schizophrenic patients and clinical response // *Psychiatry Res.* – 1983. – Vol. 9. – P. 271–283.
48. Meltzer, H.Y. The role of dopamine in schizophrenia / Lindenmayer J.P., Kay S.R. (eds.). – New biological vistas on schizophrenia. – New York: Bruner/Mazel, 1992. – P. 131–157.
49. Moriarty P.J., Lieber D., Bennett A. et al. Gender differences in poor outcome patients with lifelong schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 2001. – Vol. 27 (1). – P. 103–113.
50. Nathan R.S., Sachar E.J., Ostrow L. et al. A preliminary study of sex-related differences in prolactin responses to dopamine blockade and insulin hypoglycemia and in penfluridol plasma levels in schizophrenic patients // *Psychopharmacology*. – 1983. – Vol. 80 (1). – P. 46–49.
51. Parellada E., Lomena F., Catafau A.M. et al. Lack of sex differences in striatal dopamine D₂ receptor binding in drug-naïve schizophrenic patients: an IBZM-SPECT study // *Psych Res.* – 2004. – Vol. 130. – P. 79–84.

52. Perry P.J., Miller D.D., Arnott S.V. et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients // *Am J Psychiatry*. – 1991. – Vol. 148. – P. 231–235.
53. Pinals D.A., Malhotra A.K., Missar C.D. et al. Lack of gender differences in neuroleptic response in patients with schizophrenia // *Schizophr Res*. – 1996. – Vol. 22. – P. 215–222.
54. Pohjalainen T., Rinne J.O., Nagren K. et al. Sex differences in the striatal dopamine D₂ receptor binding characteristics in vivo // *Am. J. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155. – P. 768–773.
55. Reiser L.W., Reiser M.F. Endocrine disorders / *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. – New York, 1984. – P. 1024–1035.
56. Robinson D.G., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of treatment response from a 1st episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – P. 544–549.
57. Saad M.F., Damani S., Gingerich R.L. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration // *J Clin Endocrinol. Metab*. – 1997. – Vol. 82. – P. 579–584.
58. Salem J.E., Kring A.M. The role of gender differences in the reduction of etiologic heterogeneity in schizophrenia // *Clinical Psychology Review*. – 1998. – Vol. 18, No 7. – P. 795–819.
59. Salokangas R.K. Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia. Further testing of the estrogen hypothesis // *Schizophr Res*. – 1995. – Vol. 16 (1). – P. 7–16.
60. Seeman M.V. Interaction of sex, age, and neuroleptic dose // *Comprehensive Psychiatry*. – 1983. – Vol. 24. – P. 125–128.
61. Seeman M.V. Current outcome in schizophrenia: women vs men // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1986. – Vol. 73. – P. 609–617.
62. Seeman M.V., Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences // *Schizophrenia Bulletin*. – 1990. – Vol. 16. – P. 185–194.
63. Smith S. Gender differences in antipsychotic prescribing // *Int Rev Psychiatry*. – 2010. – Vol. 22 (5). – P. 472–484.
64. Sumiyoshi T., Hasegawa M., Jayathilake K. et al. Sex differences in plasma homovanillic acid levels in schizophrenia and normal controls: Relation to neuroleptic resistance // *Biol Psychiatry*. – 1997. – Vol. 41. – P. 560–566.
65. Suzuki T., Remington G., Uchida H. et al. Management of schizophrenia in late life with antipsychotic medications: a qualitative review // *Drugs Aging*. – 2011. – Dec. 1. – Vol. 28 (12). – P. 961–980.
66. Szymanski S., Lieberman J.A., Alvir J.M. et al. Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biological indexes in first-episode schizophrenia patients // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152. – P. 698–703.
67. Szymanski S., Lieberman J., Pollack S. et al. Gender differences in neuroleptic nonresponsive clozapine-treated schizophrenics // *Biol. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 39. – P. 249–254.
68. Weizman R., Weizman A., Levi J. et al. Sexual dysfunction associated with hyperprolactinemia in males and females undergoing hemo dialysis // *Psychosom Med*. – 1983. – Vol. 45. – P. 259–269.
69. Wong D.F., Wagner H.N. Jr, Dannals R.F. et al. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain // *Science*. – 1984. – Vol. 226 (4681). – P. 1393–1396. Yasui N., Kondo T., Otani K. et al. Prolactin response to bromperidol treatment in schizophrenic patients // *Pharmacol Toxicol*. – 1998. – Vol. 82. – P. 153–156.

Gender factor's rule in the questions of antipsychotic therapy effectiveness and tolerance in the patients with schizophrenic spectrum disorders (endocrinological aspects)

Gorobets L.N., Litvinov A.V., Tsarenko M.A.

Moscow State Research Institute of Psychiatry – branch of FSBI “Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” by Health Ministry of Russia

SUMMARY: In present paper discuss the gender factor's rule of antipsychotic therapy effectiveness and tolerance in the patients with schizophrenic spectrum disorders. Cite phenomenology definitions which characterize differentiations of male and female sexes. Consider data of biological basis of gender differences, frequency of occurrence and clinical features of neuroendocrine dysfunctions (NED) in the patients with schizophrenic spectrum disorders during the therapy by first and second antipsychotics generations. There was showed that female patients are more “vulnerable” for some NED formation. It is emphasized that the problem of tolerability is now more relevant and significant in comparison with the effectiveness of antipsychotics, because intolerance or poor tolerance are one of the most common reasons for nonadherence to therapy up to the complete abandonment of it.

KEY WORDS: schizophrenic spectrum disorders, gender factor, antipsychotic therapy, neuroendocrine dysfunctions.

CONTACT: gorobetsln@mail.ru

Концептуальный аппарат и основные принципы Схема-терапии пограничного расстройства личности

А.Б. Холмогорова

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ: В статье описаны современные тенденции в классификации личностных расстройств, приведены результаты исследований эффективности Схема-терапии пограничного расстройства личности, рассмотрены основные понятия, лежащие в основе Схема-терапии, а также задачи и принципы этого подхода к терапии личностных расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Схема-терапия, базовые потребности, ранние неадаптивные схемы, способы копинга, модусы схем.

КОНТАКТ: psylib2006@yandex.ru

В настоящее время происходят принципиально важные изменения в вопросах диагностики расстройств личности. Новые критерии в современных международных диагностических системах все более определяют отход от крепелиновского нозологического метода, основанного на выделении дискретных диагностических единиц, и переход к параметрическому или так называемому дименсиональному подходу, ориентированному на оценку тяжести тех или иных нарушений, особенностей характера, эмоциональной сферы и поведения пациентов [4]. Дименсиональный подход к патологии личности предполагает оценку тяжести нарушения параметров, укладывающихся в пять устойчивых измерений (доменов):

- 1) выраженные проявления черт негативной эмоциональности;
- 2) выраженные проявления диссоциальных черт;
- 3) выраженные проявления расторможенности;
- 4) выраженные проявления ананкастных черт;
- 5) выраженные проявления нарушений привязанности.

Таким образом, происходящий перелом в концептуализации личностной патологии связан с признанием большей значимости тяжести нарушения по сравнению со значимостью типа личности (например, пограничный, нарциссический, гистрионный). Это отражает имеющийся на сегодняшний день опыт практиков и исследователей, который показывает, что чем более тяжелой оказывается личностная патология, оцениваемая по степени нарушений в межличностных отношениях и риску причинения вреда, тем сложнее определить тип личностного расстройства. В проекте DSM-V критерии диагностики расстройства личности включают: А (элементы личностно-функционального функционирования); В (психологические черты). Разработчики МКБ-11 также полагают, что типы личности не имеют дифференциального значения для клинической применимости, поэтому предложения МКБ-11 в первую очередь ориентированы на классификацию по тяжести.

На сегодняшний день самым ярким, распространенным и хорошо изученным среди всех личностных расстройств остается пограничное расстройство личности (ПРЛ). На нем отработывались и все известные методы психотерапии личностной патологии, ведь частота его выявления в клинической практике превращала это расстройство в настоящий бич для специалистов. В соответствии с проектом DSM-V для ПРЛ критерий А включает идентичность (разный уровень интегрированности идентичности), самонаправленность (стабильность целей, систем ценностей, планов в отношении карьеры), а к критерию В отнесены следующие признаки: эмоциональная лабильность, тревожность, неуверенность со страхом быть покинутым, депрессивность, импульсивность, стремление к риску, враждебность с преобладающим чувством гнева.

В два последних десятилетия существовавший долгое время пессимизм в отношении возможности оказания эффективной помощи этим пациентам стал сменяться все большим интересом к новым разработкам. Наряду с психоаналитическими моделями [5, 6] признание получают методы когнитивно-бихевиоральной психотерапии (КБТ), а точнее, интегративные подходы, стержнем которых являются идеи и модели КБТ.

Схема-терапия (СТ), основанная на оригинальной модели личностной патологии, направлена на перестройку соответствующих когнитивных структур путем удовлетворения фрустрированных потребностей в процессе психотерапии [9]. В этом состоит принципиальное отличие Схема-терапии Дж. Янга от другого влиятельного подхода в рамках КБТ – диалектической терапии М. Лайнен, которая отводит психотерапевту более техническую роль [2]. Общее в их позициях – указание на необходимость принятия пациента таким, какой он есть, с его чувствами и проблемами, а также постоянная поддержка и стимуляция к позитивным изменениям в ходе терапии. Важно еще раз подчеркнуть интегративный характер этих моделей, в которых явно прос-

матрируются идеи экзистенциально-гуманистической традиции. Понятие валидации опыта – общее для всех интегративно-ориентированных моделей личностных расстройств – занимает особое место, так как именно в непонимании и осуждении окружающими чрезмерных эмоциональных реакций, свойственных больным с ПРЛ, кроется один из важных механизмов порочного круга обид и конфликтов, который буквально взрывает межличностные отношения этих пациентов.

СТ Дж. Янга в последнее десятилетие завоевала прочную репутацию одного из самых эффективных методов лечения личностных расстройств. На настоящем этапе развития она включает в себя как общие принципы и техники лечения различных форм патологии личности, так и специфические подходы к различным типам расстройств [8]. Однако самая первая модель СТ была предназначена именно для лечения пограничного расстройства личности. Эта модель была специально разработана Дж. Янгом для пациентов-нореспондеров при лечении традиционными методами КБТ. СТ интегрирует идеи КБТ, теории привязанности, экзистенциально-гуманистического и психодинамического подходов. Ее высокая эффективность в лечении ПРЛ доказана многочисленными исследованиями и мета-анализами. Так, в 2006 году было проведено мультицентровое исследование, направленное на сопоставление эффективности психотерапии, сфокусированной на переносе (TFP) [7] и СТ Дж. Янга. В исследовании приняли участие 81 человек, наблюдавшиеся в течение трех лет. Значительное улучшение по разным критериям было отмечено у 50 % пациентов из группы Схема-терапии, что почти в 2 раза больше по сравнению с группой, получавшей терапию, основанную на переносе. При этом СТ оказалась также более экономичным методом.

Многие принципы СТ совпадают с разработанными А. Беком и А. Фриманом [1] для традиционной КБТ личностных расстройств. Согласно этим принципам, необходимо:

- внимательно следить за сменой аффекта во время сессии;
- давать объяснения всем действиям и интервенциям;
- обсуждать свои концептуализации и план лечения;
- аккуратно «отзеркаливать» эмоциональное состояние и проявлять заботу;
- регулярно получать обратную связь от пациента;
- поэтапно решать проблемы, лежащие в основе дистресса.

Если пациент демонстрирует смену аффекта на негативный, то терапевту следует:

- обязательно спросить про мысли относительно терапевта и терапии;
- поощрять пациента к выражению негативных эмоций;
- обсуждать трудности и стратегию их преодоления.

Везде, где это уместно, терапевту необходимо:

- моделировать способность извиниться и решить межличностное затруднение;
- суммировать дисфункциональные автоматические мысли в контексте когнитивной модели;
- помогать проверять валидность этих мыслей;
- гарантировать честную позитивную обратную связь.

Однако СТ обладает спецификой, существенно отличающей ее от традиционной КБТ личностных расстройств и сближающей в определенных аспектах с психодинамическим и экзистенциально-гуманистическим подходами. Она основана на следующих подходах:

- сфокусированность на переработке воспоминаний о травматическом раннем опыте;
- интенсивное использование экспериментальных техник (таких, как техники воображения) для изменения негативных эмоций, связанных с этим опытом;
- концептуализация психотерапевтических отношений как ограниченного родительства (limited parenting) для создания условий переживания положительного опыта взаимодействия, которого пациент не получил в детстве (со всеми необходимыми этическими и профессиональными границами);
- опора на модель схем-модусов, которая помогает терапевту и пациенту понять текущие проблемы пациента и направляет выбор терапевтических техник.

В основной концептуальный аппарат СТ входят три важнейших понятия:

1) **ранние неадаптивные схемы** (РНС), сформировавшиеся в раннем опыте, представляют собой способы презентации опыта, определяющие эмоции, поведение и характер переработки информации в текущем опыте. Согласно личностной модели, в СТ они возникают, когда какие-то базовые потребности ребенка не удовлетворяются;

2) **способ копинга** – это совладающие стратегии, определяющие эмоциональное состояние, которое возникает после активации схемы;

3) концепт «модусы схемы», обозначающий определенное устойчивое на какой-то промежуток времени эмоциональное состояние, призван объяснить быструю смену настроения или наличие конфликтных желаний и идей одновременно.

Главная задача СТ – помочь взрослому человеку встретиться со своими потребностями, которые не были удовлетворены в детстве, и способствовать их удовлетворению, так как именно способность проявлять и удовлетворять свои базовые психологические потребности, согласно Дж. Янгу, является основой психического здоровья:

- **потребность в надежной привязанности (включающей безопасность, понимание, принятие)**. Ей соответствуют следующие РНС: 1) заброшенности и нестабильности; 2) эбьюза / недоверия; 3) эмоциональной депривации (в форме дефицита внимания и тепла, понимания и эмпатии или руко-

водства); 4) дефектности; 5) социальной изоляции / отчуждения;

- **потребность в автономии, компетентности и чувстве идентичности.** Ей соответствуют РНС: 1) зависимости / некомпетентности; 2) уязвимости к вреду или болезням; 3) перемешанности / неразвитой «самости»; 4) обреченности на неудачу;

- **потребность в свободе выражать свои истинные потребности и эмоции.** Ей соответствуют РНС: 1) подчинения / покорности; 2) самопожертвования; 3) поиска одобрения и признания;

- **потребность в спонтанности и игре.** Ей соответствуют РНС: 1) пессимизма; 2) подавления эмоций; 3) наказания;

- **потребность в реалистичных ограничениях и самоконтроле.** Ей соответствуют РНС: 1) права / грандиозности; 2) недостаточности самоконтроля / самодисциплины; 3) отсутствия разумных ограничений.

Модусы схем, т. е. психоэмоциональные состояния, возникающие при активации соответствующей схемы, могут легко сменять друг друга у больных ПРЛ, приводя к тем явлениям, которые Н. Мак-Вильямс метко назвала отдельными состояниями эго вместо целостного эго [3]. Они описываются с помощью четырех основных категорий, каждая из которых включает еще ряд подвидов:

1) **модус «дисфункциональный ребенок»** (когда переживаются интенсивные негативные эмоции – страх, злость, стыд, тоска, угроза) подразделяется на два подвида: а) **уязвимый ребенок** (печаль, покинутость, беспомощность); агрессивный ребенок (злость, агрессия); б) **импульсивный ребенок** (непереносимость фрустрации);

2) **модус «дисфункциональный родитель»** включает также два подвида: а) **наказывающий / критикующий родитель**; б) **требовательный родитель**, предъявляющий нереалистично высокие стандарты;

3) **модус «дисфункциональное совладание»** представляет собой стратегии дисфункционального совладающего поведения, среди которых выделяются: а) **избегание** (отвлечение и успокоение посредством, например, алкоголя или самости-муляция в виде ухода в рискованное поведение); б) **сверхкомпенсации**, в том числе в виде нарциссической грандиозности; в) **отказ** от борьбы в форме капитуляции и подчинения своих потребностей другому лицу;

4) наконец, с психическим здоровьем связаны два модуса: а) **«довольный ребенок»**; б) **«здоровый взрослый»**.

Пациенты, страдающие ПРЛ, в зависимости от обстоятельств могут находиться в одном из следующих модусов:

- **уязвимый / покинутый ребенок** (ему соответствуют сильные негативные эмоции тоски, тревоги);

- **агрессивный / импульсивный ребенок** (ему соответствуют сильные негативные эмоции злости, агрессии, агрессивные срывы);

- **наказывающий родитель** (ему соответствуют самонаказание и самоуничтожение, самоповреждение, если это форма наказания);

- **избегание, связанное с сильными эмоциями** (ему соответствуют социальная изоляция, использование наркотиков, алкоголя, самоповреждение, если это приносит облегчение);

- **«здоровый взрослый» – модус, слабый при ПЛР, но представляющий собой важную опору в процессе терапии** (ему соответствуют принятие реальности и конструктивное решение проблем).

Модус «покинутый или уязвимый ребенок» требует особого внимания терапевта, с ним связаны особенно сильные негативные эмоции печали, тоски, заброшенности и одиночества. Задача терапевта – преодолеть защитный модус избегания боли и тяжелых чувств, в котором чаще всего находится пациент, и помочь встретиться с этой частью, направляя процесс в трех аспектах: 1) разделить оценки себя, которые мало дифференцированы, например, «плохой» и «печальный» слиты между собой; 2) научить выражать свои потребности; 3) частично удовлетворить потребности пациента уже в процессе психотерапии.

Наибольшие трудности у психотерапевтов обычно вызывает столкновение с модусом «агрессивный / импульсивный ребенок». Легко возникающие чувства несправедливости, обделенности также легко могут переходить в состояние патологического аффекта и антисоциальное поведение вплоть до совершения правонарушений. Этот модус предъявляет повышенные требования к способности психотерапевта выносить и контейнировать сильный негативный аффект, а также способности к установлению границ с одной стороны и валидации аффекта – с другой.

Рассмотрим два базовых принципа СТ в работе с пограничными пациентами. Первый из них – **принцип ограниченного родительства**, являющийся основой формирования и развития модуса здорового взрослого. Этот принцип направлен на удовлетворение фрустрированных потребностей пациента. Принцип развития способности к акцептированию и удовлетворению собственных потребностей в контакте с терапевтом связан с целевой адресацией определенным ранним неадаптивным схемам (РНС). Потребности пациента определяются терапевтом на основании знания его истории и собственных ощущений в контакте с ним. В процессе психотерапии неудовлетворенные потребности должны быть выявлены, сформулированы, систематически исследованы, валидизированы и по возможности удовлетворены. Как и хороший родитель, психотерапевт должен быть способен контейнировать сильный негативный аффект и создавать реалистичные ожидания и границы.

Второй базовый принцип СТ – **принцип эмпатической конфронтации**, согласно которому конфронтация с дисфункциональным поведением

и когнициями пациента происходит на основе эмпатии. Последнее возможно только тогда, когда терапевт хорошо понимает причины, которые толкают пациента на это поведение, и мысли пациента, а именно понимает, что деструктивные паттерны когда-то сыграли адаптивную роль в жизни пациента и помогли его самосохранению. При эмпатической конфронтации терапевт вводит пациента в курс модели его расстройства и тех понятий, которые помогают описать происходящие с ним перепады настроения и срывы (понятие модусов), обилие негативных чувств и переживаний (понятие активированных РНС) и т. д.

СТ начинается с этапа диагностики, который обычно занимает 2–4 сессии и включает следующие задачи:

- изучение деструктивных паттернов в текущей жизни пациента и триггеров, запускающих эти паттерны;
- выявление ранних малоадаптивных схем, способов совладания и доминирующих модусов, которые ответственны за эти паттерны;
- оценку темперамента пациента для определения степени влияния конституциональных аспектов и их взаимодействия с другими факторами развития (депривация, травма и т. д.).

Решение этих задач достигается с помощью трех основных методов:

- 1) интервью, сфокусированное на истории жизни;
- 2) заполнение опросников;
- 3) данные самонаблюдения.

В заключение диагностики составляют диаграмму когнитивной концептуализации, которую обсуждают с пациентом для решения ряда задач:

- совместное формулирование целей и кооперация с пациентом;
- знакомство пациента с концептуальным аппаратом СТ;
- прояснение для пациента его неудовлетворенных эмоциональных потребностей.

Терапия может продолжаться до года и более, что определяется тяжестью проблем и слабостью модуса здорового взрослого. СТ предъявляет высокие требования к личности терапевта, наиболее важными среди них являются следующие способности и умения:

- постоянно выявлять и осознавать неудовлетворенные потребности;

- различать потребности, которые пациент может удовлетворить сам, и которые нуждаются в подключении функции ограниченного родительства (limited parenting);

- выносить и контейнировать сильный аффект;
- поддерживать реалистичные ожидания и адекватные границы;

- быть готовым на контакт с пациентом вне сессий в случае экстремальных обстоятельств и суицидального риска;

- использовать свой опыт и делиться им с пациентом;

- открыто выражать тепло и заботу;

- поддерживать чувство стабильности объекта у пациента с целью интернализации этого стабильного объекта и развития модуса здорового взрослого;

- не поощрять нереалистичные компенсаторные фантазии, основанные на ложной потребности поддерживать образ своего величия.

СТ относится к интегративным подходам, соединившим в себе наработки когнитивно-бихевиорального, психодинамического и экспириентального подходов в психотерапии. Важнейшей теоретической основой СТ является теория привязанности Дж. Боулби – одна из наиболее влиятельных концепций развития и его нарушений в современной клинической психологии и психотерапии. Описанная гибкость и интегративность, а также доказанная эффективность делают этот подход привлекательным для специалистов разных направлений, но в то же время предъявляют высокие требования к ним в аспекте открытости новому опыту.

Многим российским психотерапевтам свойственна интегративная направленность, что позволяет прогнозировать успех этого подхода в России. Перед российскими специалистами остро стоит задача организации специальных центров помощи пациентам с пограничным расстройством личности, так как в одиночку даже опытному терапевту трудно, а порой просто невозможно комплексно решать все проблемы, которые имеют место при этой наиболее сложной форме личностной патологии. Модель психотерапии, разработанная Дж. Янгом, несомненно, найдет признание у российских психотерапевтов. Также хочется надеяться, что она станет важной опорой будущих сотрудников специализированных центров помощи пациентам с пограничным расстройством личности.

Список литературы

1. Бек А., Фримен А. Когнитивная психотерапия расстройств личности. – СПб., 2002.
2. Лайнен М. Когнитивно-поведенческая терапия пограничного расстройства личности. – М., 2008.
3. Мак-Вильямс Н. Психоаналитическая диагностика. Понимание структуры личности в психическом процессе. – М., 1998.
4. Холмогорова А.Б. Личностные расстройства // Клиническая психология. Т. 2, гл. 6 / под ред. А.Б. Холмогоровой. – 2012. – С. 270-323.
5. Bateman A.W., Fonagy P. Treatment of borderline personality disorder with psychoanalytically oriented partial hospitalization: an 18-month follow-up // Am J Psychiatry. – 2001. – Vol. 158. – P. 36-42.
6. Bateman A., Fonagy P. Psychotherapy for borderline personality disorder. – N.Y., 2009.
7. Giesen-Bloo J., van Dyck R., Spinhoven P., van Tilburg W., Dirksen C., van Asselt T. et al. Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder. Randomized trial of schema-focused therapy versus transference-focused psychotherapy // Archives of General Psychiatry. – 2006. – Vol. 63. – P. 649-658.
8. Jacob G., Arntz A. Schema Therapy for Personality Disorders – A Review // International Journal of Cognitive Therapy. – 2013. – Vol. 6 (2). – P. 171-185.
9. Young J., Klosko J., Weishaar M. Schema therapy. – N.Y., London, 2003.

The conceptual apparatus and the basic principles of Schema therapy borderline personality disorder

A.B. Kholmogorova

Federal medical research center of psychiatry and narcology of Ministry of health of the Russian Federation

SUMMARY. This article describes the current trends in the classification of personality disorders, the results of studies of the effectiveness of schema therapy borderline personality disorder, discusses the basic concepts underlying schema therapy, as well as the objectives and principles of this approach to therapy of personality disorders.

KEY WORDS: schema therapy, basic needs, early maladaptive schemas, ways of coping, modus of the schemes.

CONTACT: psyfab2006@yandex.ru

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»

Ф.И.О.			
Место работы			
Специальность			
Должность			
Телефон			
Почтовый адрес			
индекс		республика, край область	
город		улица	
дом №		корп.	кв. №
Адрес электронной почты			
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ Психиатрии, проф. Мосолову С.Н или по e-mail: 13oe@mail.ru			



Программа (модуль) психосоциальной терапии для родителей детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра

Куприянова Т.А., Корень Е.В.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ: В статье представлена разработанная программа (модуль) групповой психосоциальной терапии с родителями детей и подростков, страдающих расстройствами шизофренического спектра. Целью данной программы является активное вовлечение родителей в терапевтический процесс (с учетом их психосоциальных потребностей) в результате формирования адекватного отношения к психическому расстройству ребенка и снижения уровня семейного бремени. Представлены цели, задачи и принципы проведения групповой психосоциальной терапии с родителями по преодолению негативных последствий наличия психического расстройства у ребенка. Детально рассмотрены методологические подходы к проведению вмешательств, подчеркивается их нацеленность на решение конкретных проблем, связанных с болезнью ребенка, тщательно и подробно описаны организация и процедура проведения занятий, тематически и содержательно связанных между собой на всех этапах работы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, подростки, родители, групповая психосоциальная терапия, расстройства шизофренического спектра.

КОНТАКТЫ: anna_gorbunova@list.ru, evkoren@yandex.ru

В свете меняющихся требований к службам охраны психического здоровья с учетом признания важной роли психосоциальных факторов в формировании, динамике, исходах психических расстройств психосоциальная терапия и реабилитация получили широкое распространение. Сегодня эти направления стали одними из ведущих (наряду с фармакотерапией) воздействий в системе комплексной помощи больным, где на первый план выходит требование к повышению уровня социального функционирования и качества жизни больных [2–4, 13, 15, 16] и особая роль отводится групповым формам вмешательств [10–12, 19].

При всей очевидной важности практика применения психосоциальных вмешательств в детской психиатрии сопряжена со значительными трудностями, связанными с факторами возраста и развития, что делает невозможным прямой перенос подходов, разработанных для взрослых больных, на детско-подростковый контингент, при практически полной неразработанности методик психосоциальных воздействий, учитывающих роль данных факторов [7, 8, 17, 20]. Проводимые психосоциальные вмешательства зачастую характеризуются фрагментарностью, недоучетом психосоциальных потребностей детей и родителей, слабо структурированы и страдают недостаточной целенаправленностью при малой заинтересованности самих участников подобных программ помощи [6, 14, 18]. Этим во многом объясняется противоречивость сведений об эффективности проведения психосоциальных вмешательств в детско-подростковом возрасте в мировой психиатрической практике [14, 17, 18, 21].

Семья психически больного ребенка рассматривается в качестве наиболее значимого источника его

поддержки в достижении успешного социального приспособления и обеспечения адекватных условий формирования личности ребенка, а также в преодолении последствий имеющегося у ребенка психического расстройства [5, 6, 8, 22, 23].

Одной из ключевых особенностей, отражающих специфику проведения психосоциальных вмешательств в детской психиатрии, является особое значение, которое придается активному вовлечению родителей в лечебно-реабилитационный процесс (принцип частичного «делегирования полномочий») с одновременным усилением ответственности за его результаты [7, 8].

Негативное влияние на семью наличия у ребенка психического расстройства напрямую связано с самостигматизацией и высокими показателями семейного бремени, что отрицательно сказывается на уровне вовлеченности родителей в лечебно-реабилитационный процесс и препятствует формированию родительской компетентности в отношении обеспечения социальной поддержки, формирования навыков совладания и взаимодействия с больным ребенком. По некоторым данным, семейное бремя рассматривается как один из ключевых проблемных аспектов при разработке для родителей психосоциальных вмешательств, направленных на решение задач психосоциальной реабилитации и повышения уровня социального функционирования детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра [8, 9, 16].

Кроме того, по данным, полученным на основе исследования взрослых больных, среди пациентов, чьи семьи были охвачены психосоциальной работой, гораздо реже развивались рецидивы, уменьшалось число повторных госпитализаций, отмечалось улуч-

шение социального функционирования и повышение качества жизни больных по сравнению с теми, кто получал только стандартную медикаментозную помощь [1, 10, 13, 15].

Контингент детей и подростков, страдающих расстройствами шизофренического спектра, относится к наиболее тяжелой инвалидизирующей категории больных с выраженными социальными потерями и уровнем семейного бремени и худшим социальным прогнозом, чем при дебюте во взрослом возрасте [13, 14, 23].

Наличие специфического профиля психосоциальных проблем (особый семейный контекст, гиперболизация тяжести состояния и сверхвключенность родителей в проблемы больного ребенка), частое несоблюдение режима терапии, противоречивое отношение к врачам и лечению, ведущее к трудностям удержания больных в лечебно-реабилитационном пространстве, диктует необходимость разработки и активного использования структурированных программ (модулей) психосоциальных вмешательств для родителей данного контингента детей и подростков на основе психообразовательного подхода с учетом их актуальных психосоциальных потребностей [5, 6, 9, 10, 17, 18, 21].

Программа (модуль) групповой психосоциальной терапии с родителями детей, страдающих расстройствами шизофренического спектра, предназначена для родителей или других родственников, участвующих в уходе за больным ребенком.

Цель проведения групповой психосоциальной терапии с родителями детей с расстройствами шизофренического спектра – активное вовлечение родителей в терапевтический процесс в результате формирования адекватного отношения к психическому расстройству ребенка и снижения уровня семейного бремени.

Задачи групповой психосоциальной терапии с родителями детей, страдающих расстройствами шизофренического спектра:

- выявление клиничко-социальных потребностей родителей;
- формирование адекватных представлений родителей о болезни ребенка;
- обучение родителей распознаванию симптомов болезни, обострений, рецидивов;
- снижение стигматизации и эмоциональной напряженности родителей;
- снижение семейного бремени;
- формирование терапевтического сообщества (терапевтический альянс) для создания обстановки сотрудничества с одновременным повышением ответственности родителей за результаты лечебно-реабилитационного процесса;
- формирование поддержки со стороны других родителей;
- повышение мотивации к лечению, соблюдение врачебных предписаний (комплаенс), предупреждение обострений состояния и профилактика отказов от лечения;

- усиление роли родителей в лечебно-реабилитационном процессе.

Психосоциальную терапию целесообразно проводить с группами родителей больных детей, что способствует приобретению и расширению их знаний о проявлениях болезни; улучшает коммуникативные навыки и семейную социальную поддержку; повышает родительскую компетентность; обучает родителей навыкам, необходимым для решения проблем, с целью уменьшения вероятности обострений, рецидивов заболевания; поддерживает надежду на перемены; дает перспективы для будущего, что, свою очередь, способствует формированию у родителей чувства взаимной поддержки, сплоченности, положительного отношения к жизни, смягчению чувства одиночества.

Программа (модуль) групповой психосоциальной терапии с родственниками детей с расстройствами шизофренического спектра включает в себя несколько этапов.

Предварительный отбор участников с изучением клиничко-социального статуса пациентов и их семей (изучение медицинской документации, осмотр и беседа с пациентом и родителями и т. п.).

1. Первичная беседа с матерью (или другим родственником), получение ее согласия на участие в работе группы.

2. Проведение групповой психосоциальной терапии (по модульному принципу).

3. Оценка результатов групповой психосоциальной терапии с родителями.

4. Процессу психосоциальной терапии предшествует подготовительная стадия.

Прежде чем включить мать (или другого родственника) в группу психосоциальной терапии, следует провести предварительный отбор, включающий в себя подробное изучение медицинской документации пациента, беседу с матерью и получение ее согласия на участие в работе группы.

Во время первой (индивидуальной) беседы с матерью больного ребенка врач выявляет особенности личности родителей, их отношения к ребенку, степень осведомленности о психическом расстройстве (клинические проявления, причины, прогноз, обучение, лечение и т. п.), воспитательную тактику и общую психологическую атмосферу в семье. Врач учитывает наличие невротических состояний и прочих расстройств у родителей. Помимо этого он отмечает, как болезнь ребенка повлияла на всю семью, семейные взаимоотношения, а также то, какие способы преодоления кризисной ситуации используются в семье.

Кроме того, первая встреча с матерью больного ребенка должна быть нацелена на выявление потребностей родителей, выяснение нерешенных вопросов, а также на формирование в будущем терапевтического альянса, без которого эффективность проводимых мероприятий будет невысокой и позитивные изменения непродолжительны. Нередко такая встреча впервые дает матери возможность рас-

сказать о своих проблемах и переживаниях в связи с болезнью ребенка.

Успешное проведение этой подготовительной стадии и установление доверительных отношений с врачом обеспечивают эффективность последующей работы с членами семьи.

При категорическом отказе родственников от участия в групповой психосоциальной терапии, недоброжелательном отношении к другим участникам группы или к врачу, наличии тяжелого соматического заболевания или психического расстройства родственникам могут быть рекомендованы индивидуальные занятия с последующим возможным включением в группу.

Уже на предварительном этапе всех родственников (в первую очередь, матерей) можно условно разделить на несколько групп по степени и выраженности их реакции и отношению к наличию психического заболевания у ребенка, что необходимо учитывать в дальнейшем при проведении групповой психосоциальной терапии.

Матери, узнавшие о психическом заболевании ребенка недавно, имеют более выраженное субъективное бремя с чувством вины, идеями самообвинения, депрессивными тенденциями. Эти матери часто бывают чрезмерно эмоциональны, возбуждены, плачут, особенно на первых занятиях, пытаясь доказывать, что их ребенок не болен, не верят врачам. Подобные реакции можно отметить и у матерей, которые имеют больных детей младшего возраста.

Матери, дети которых больны уже в течение нескольких лет, ведут себя несколько по-другому. Они более недоверчивы, скрытны, не очень охотно контактируют в группе, могут пропускать занятия, особенно в начале. Семейное бремя у них менее выражено, но отмечается высокая степень стигматизации, поддерживаемая не только сложившимися в обществе мифами о неизлечимости и опасности психических заболеваний, но и нередко снисходительным, директивным, а порой и пренебрежительным отношением к ним со стороны медицинского персонала. У некоторых из них был определенный негативный опыт взаимодействия с психиатрическими службами, и родители опасаются вновь подвергнуться подобным переживаниям. К тому же часть матерей пессимистически настроена, так как считает, что им «ничто не поможет». При этом одновременно имеются нереалистичные ожидания и предъявляются неадекватные требования к врачам и другим специалистам.

Структура занятий

Групповая психосоциальная терапия с родителями детей с расстройствами шизофренического спектра проводится врачом-психиатром по модульному принципу в закрытых группах с количеством участников в каждой 8–9 человек. Общее количество рабочих сессий – от 8 до 10 занятий. Частота занятий – 2 раза в неделю. Продолжительность каждого занятия – 90 мин.

Работа с семьями детей с психическими нарушениями должна проводиться с учетом трех основных принципов:

- опора на сильные стороны и возможности родителей;
- установление и поддержание партнерских отношений;
- совместная работа врача и родителей (терапевтический альянс).

С учетом сходного профиля психосоциальных потребностей по нозологической принадлежности детей состав групп должен быть однородным, но в одну группу могут объединяться родственники, отличающиеся по возрасту, образованию, другим социальным характеристикам, а также по реакции на болезнь ребенка. Это в ряде случаев может способствовать повышению терапевтического потенциала группы.

Работа с родителями, в первую очередь, направлена на укрепление доверия между родителями и врачом, изменение их роли в помощи ребенку. Для налаживания подобных партнерских взаимоотношений необходимо некоторое время; помимо этого, родители в группе постепенно, в процессе занятий, начинают делиться своим опытом взаимоотношений с больным ребенком.

Таким образом, основными принципами проведения групповой психосоциальной терапии с семьями детей с расстройствами шизофренического спектра являются:

- выявление потребностей участников группы,;
- интерактивные обсуждения различных аспектов, касающихся психического заболевания ребенка с представлением информации о болезненных проявлениях, обострении состояния, терапии и др.;
- предоставление равных возможностей в высказываниях всем членам группы;
- установление и поддержание партнерских отношений, т. е. совместная работа врача и родителей (терапевтический альянс) с уважительным отношением к родительским проблемам и нуждам;
- повышение ответственности и увеличение степени участия родителей в решении вопросов, связанных с лечением и реабилитацией ребенка.

При проведении групповой психосоциальной работы с родителями детей с расстройствами шизофренического спектра каждое занятие включает в себя традиционные для психосоциальной работы этапы.

1. Вводная часть (15 мин):

- определение темы занятия;
- уточнение потребностей участников в рамках темы занятия.

2. Основная часть (60 мин):

- интерактивное обсуждение темы занятия с выступлениями всех желающих;
- заключение, сделанное врачом, по теме занятия (при необходимости – с коррекцией представлений родителей).

3. Заключительная часть (15 мин):

- итоги занятия с кратким резюме;

- определение темы следующего занятия, домашнее задание.

Последовательность и время изложения материала могут варьироваться в зависимости от потребностей родителей, но все занятия должны быть логически связаны друг с другом, содержательно каждое занятие является логическим продолжением предыдущего.

Целью вводной части всех занятий является определение потребностей участников в рамках темы занятия. Это позволяет проводить занятие с опорой на потребности и имеющийся опыт родителей. Во время первого занятия основной стратегией является формирование доверительных отношений с врачом.

Основная часть занятий – это структурированный интерактивный семинар, где каждый участник высказывает свое представление и мнение по теме занятия, приводя аргументы в его защиту. Интерактивное обсуждение позволяет участникам группы услышать различные точки зрения на обсуждаемую проблему. Врач не должен убеждать родственников слепо следовать рекомендациям, родители должны сделать свой выбор наиболее нужной для себя модели поведения и отношения к больному ребенку. Все участники группы имеют право на свою точку зрения, которую высказывают, не боясь осуждения и критики. Такое поведение возможно лишь при условии доверительных отношений, в атмосфере сотрудничества.

На первых встречах упор делается на конкретных ответах на вопросы, которые в первую очередь беспокоят матерей (диагноз, обследование, лечение, прогноз). При обсуждении этих вопросов врач должен быть тактичен и деликатен, особенно в вопросах диагностики и прогноза, так как матери склонны к самообвинению и депрессивным реакциям, что нередко приводит к уменьшению уверенности в необходимости планомерной и длительной терапии ребенка. В дальнейшем работа должна быть направлена на то, чтобы сформировать у матерей более правильное и адекватное отношение к ребенку с психическим заболеванием, а если необходимо, то изменить это отношение, а также зачастую по-новому построить свои взаимоотношения с ним. Для этого матери получают информацию о самом заболевании, его причинах, проявлениях, терапии, дальнейшем прогнозе. К трем–пяти занятиям атмосфера в группе становится более непринужденной, доверительной, исчезают недоверие и настороженность, которые могли отмечаться вначале, и участники получают информацию не только от врача, но и от других членов сообщества, обмениваясь с ними собственным опытом, вместе обучаясь искать решение проблем путем свободного обмена мнениями. Это способствует объединению родителей, их взаимной поддержке и контактам в последующем.

Навыки практического применения полученных матерями знаний проявляются, прежде всего, в том, что матери более осознанно и целенаправленно выполняют требования и рекомендации врача, перестают метаться в поисках «всесильного средства от

болезни», лучше ориентируются в проявлениях самого расстройства и более адекватно и ответственно помогают ребенку, так как научились распознавать и предупреждать обострение заболевания, вовремя обращаться за помощью.

На финальном занятии подводятся итоги проведенных сессий, с оценкой изменения уровня семейного бремени, увеличения объема знаний родителей о проявлениях заболевания у ребенка, о возможной помощи и способах преодоления трудностей.

К последнему занятию у матерей (в зависимости от их потребностей и нужд) должно сформироваться более адекватное восприятие проблем ребенка с психической патологией, появиться новые цели и пути решения проблем, уверенность в своих действиях, направленных на адаптацию ребенка, уменьшиться или исчезнуть чувства вины. Одним из основных результатов проведения групповой психосоциальной терапии является то, что у родителей, имеющих детей с расстройствами шизофренического спектра, формируется постоянный источник психосоциальной поддержки в виде сообщества родителей детей с подобными проблемами.

С уменьшением подавленности, чувства вины, растерянности родители больше внимания начинают уделять вопросам не только лечения детей, но и их социальной реадaptации, стремясь, по возможности, вернуть в школьный учебный процесс, расширить круг общения с другими детьми. Отношения с детьми становятся более тесными и близкими.

Можно отметить некоторую тенденцию к тому, что в семьях, где матери имели наиболее выраженное семейное бремя, показатели его в процессе терапии улучшались в меньшей степени. Матери более недоверчивы, скрытны, не очень охотно контактировали в группе, могли пропускать занятия. В таких случаях, по-видимому, требуется дополнительная индивидуальная психосоциальная терапия.

При проведении групповой психосоциальной терапии немаловажное значение имеет формирование положительной эмоциональной установки родителей и поддержание ее от занятия к занятию. Это ведет к созданию твердой основы для успешного усвоения информации, что способствует уменьшению сопротивления получаемой информации, чувства вины, особенно при тяжелых психических расстройствах, а также тщательному следованию всех назначений и рекомендаций врача.

Тематический план занятий

1-е занятие. Знакомство членов группы. Выявление и оценка потребностей родителей – членов группы.

Целью занятия является выявление потребностей и нужд родителей больных детей.

Занятие проводится в формате групповой дискуссии с активным вовлечением участников.

Для выявления потребностей и нужд участников (что они хотели бы выяснить для себя в ходе заня-

тий) всем родителям по очереди предлагается высказаться на эту тему. Некоторых матерей, которым может быть трудно на первом занятии рассказать о своих чувствах и переживаниях, не следует торопить. В отдельных случаях прояснение их потребностей возможно и на следующем занятии. Особенно это касается тех матерей, которые уже сталкивались с недостаточно внимательным и тактичным отношением со стороны медицинских работников, в связи с чем стали более недоверчивы и осторожны.

В конце занятия врач подводит итоги, определяет основные темы следующих занятий. В качестве домашнего задания родителям предлагается вести ежедневный дневник (журнал), в котором должны находить отражение, во-первых, изменения в отношении к заболеванию ребенка, в своих чувствах, ощущениях, представлениях, во-вторых, проблемы, с которыми сталкиваются родители в промежутке между занятиями, в первую очередь связанные с проблемами ребенка.

2-е и 3-е занятия. Семейное бремя в семьях детей с расстройствами шизофренического спектра.

Целью занятия является осознание родителями того, что негативные мысли, чувства, эмоциональное напряжение, нарушенное взаимодействие членов семьи, родственников влияют на состояние больного ребенка, ухудшая качество его жизни и социальное функционирование.

Рассмотрение бремени семьи как одного из ключевых факторов, влияющих на эффективность психосоциальной реабилитации и, в конечном счете, на обеспечение наиболее благоприятных условий для психосоциального развития детей и подростков с психическими расстройствами как основной цели психореабилитационных вмешательств у детей делает тему данного занятия одной из основных в групповой психосоциальной терапии с родителями психически больных детей, в связи с чем ей может быть посвящено не одно, а два занятия группы.

Каждый участник группы рассказывает, как психическое расстройство ребенка повлияло на семью в целом, описывая особенности объективного и субъективного бремени. Кроме того, родителям предлагается оценить, как расстройство у ребенка повлияло на семейные отношения, отношения на работе, с соседями, материальное положение.

В качестве домашнего задания для оценки субъективного и объективного бремени семьи на этом и на финальном занятии родителям предлагается заполнить опросник для оценки проблем, возникающих при уходе за больным ребенком (Caregiver strain questionnaire – CGSQ, 1997).

4-е занятие. Вопросы диагностики, лечения, прогноза расстройств шизофренического спектра у детей.

Целью занятия является знакомство родителей с основными симптомами, течением, прогнозом расстройств шизофренического спектра у детей для формирования у матерей адекватного отношения к ребенку с психическим заболеванием.

На занятии обсуждаются клинические проявления расстройств шизофренического спектра у детей, в том числе и ранние. Необходимо обсуждать не нозологические единицы, а отдельные болезненные проявления, что также может способствовать дестигматизации. Акцент делается на вопросах течения и прогноза заболевания. Родители должны знать, что ребенок находится в процессе роста и развития даже при наличии душевного заболевания, что делает прогноз не таким пессимистичным, как они думают.

Обсуждение клинических проявлений заболевания у ребенка должно проводиться в ключе изменения отношения к ним родителей и, соответственно, изменения моделей поведения родителей с больным ребенком. С этой целью можно использовать технику моделирования поведения. Участники обмениваются опытом, совместно предлагают новые формы поведения, ищут новые решения, не используя «директивы» от врача. Это способствует объединению родителей, их взаимной поддержке, помогает понять, что их проблемы не уникальны, они не одиноки, в других семьях имеются похожие трудности.

Анализ отрицательных поведенческих паттернов – критика, обвинение или, напротив, вседозволенность – позволяют корректировать поведенческий стиль в семье, что способствует снижению напряжения, эмоционального состояния, преодолению стрессовых воздействий.

5-е занятие. Роль родителей во взаимоотношениях с врачом.

Целью занятия является формирование положительной установки родителей больных детей на сотрудничество и взаимодействие с врачом.

На данном занятии необходимо учитывать, что у ряда родителей уже имелся негативный опыт общения с медицинским персоналом, результатом которого стало недоверие к врачам, высокий уровень стигматизации, нежелание публично обсуждать свои проблемы.

Во время проведения занятия красной нитью должна проходить идея о том, что создание и поддержание сотрудничества родителей с врачом (терапевтический альянс) уже на начальных этапах терапии является важным залогом успешного лечения. Необходимо учитывать и то, как члены семьи реагируют на сам факт болезни ребенка, что также может вызвать недоверие к врачу, отрицание заболевания с отказом от лечения.

Атмосфера доброжелательности и внимательного сочувствия в группе, уважительное отношение со стороны врача и участников группы, возможность откровенно высказать свои соображения, сомнения, тревоги, а также учет особенностей реагирования родителей на болезнь ребенка повышают доверие к врачам, помогают преодолеть прошлый негативный опыт и, в конечном счете, способствуют формированию терапевтического альянса, повышению комплаенса и более строгому следованию всем рекомендациям специалистов.

6-е и 7-е занятия. Роль и ответственность родителей в лечебно-реабилитационном процессе и профилактики обострений.

Цель занятия – повышение родительского участия в построении и выполнении лечебно-реабилитационных программ для детей с расстройствами шизофренического спектра.

Занятие направлено на формирование у родителей адекватных представлений о целях, механизмах, результатах терапии, необходимости повышения комплаенса и тесном взаимодействии с врачом. При этом необходимо опираться на клинично-социальные потребности родителей, подчеркивать влияние именно психосоциальной составляющей расстройства на адаптацию ребенка, необходимость снижения семейного бремени, адекватные представления о болезни ребенка. Подобное конструктивное обсуждение снижает ощущение неопределенности, страха, тревоги. Родители должны получать не только информацию о лечении, профилактике, но и усваивать ее, а это возможно только при формировании адекватного отношения к болезни ребенка, снижении эмоционального напряжения у матери. Это способствует тому, что родители начинают более активно участвовать в терапевтическом процессе, а также нести ответственность за ее результаты.

Одной из задач данного занятия является обучение родственников распознаванию ранних проявлений обострения заболевания для разработки адекватных действий в данной ситуации.

8-е занятие (заключительное). Подведение итогов.

Целью занятия является подведение итогов групповой психосоциальной терапии, а также обсуждение оставшихся вопросов и проблем, которые не были затронуты на занятиях.

Обсуждение строится в форме обмена мнениями всех участников группы. Кроме того, проводятся ознакомление с дневниковыми записями, которые велись родителями на протяжении всей программы, и их оценка. Повторно заполняется опросник для оценки проблем, возникающих при уходе за больным ребенком (CGSQ), с каждым участником обсуждаются полученные результаты.

Необходимо акцентировать внимание участников группы на положительных изменениях, основанных на укреплении доверия между родителями и врачом, изменении их роли в помощи ребенку, снижении семейного бремени и эмоционального напряжения, активном участии родителей в лечебном процессе.

Следует подчеркнуть, что в результате проведения групповой психосоциальной терапии сформировалось сообщество родителей детей с расстройствами шизофренического спектра как постоянный источник их психосоциальной поддержки.

В результате прохождения данной программы (модуля) групповой психосоциальной терапии родители детей, страдающих расстройствами шизофренического спектра, должны твердо усвоить следующее:

- для эффективного лечения и реабилитации необходимо активное сотрудничество врача и родственников;
- болезнь ребенка влияет не только на самого ребенка, но и на всю его семью;
- снижение семейного бремени оказывает положительное влияние на состояние ребенка, повышая его качество жизни и социальное функционирование;
- изменение отношения к заболеванию ребенка позволяет лучше помогать ребенку и понимать его;
- родители должны активно участвовать в терапевтическом процессе, их ответственность в этом процессе повышается;
- распознавание начальных симптомов обострения способствует более раннему лечению с предотвращением госпитализации.

Таким образом, одним из основных результатов психосоциальной терапии с родителями должна стать перестройка отношения к психическому расстройству своего ребенка через формирование адекватных представлений о болезни, навыков проблемно-разрешающего поведения, совладания со стрессом и взаимодействия с больным ребенком, опирающихся на снижение уровня семейного бремени (в первую, очередь эмоционального), предоставление профессиональной поддержки и установление партнерских отношений с врачом, достигаемого с помощью приемов нацеленного информирования и разъяснения, направленных на переубеждение, снятие эмоционального напряжения и формирование позитивных установок.

В результате дети и подростки остаются в лечебно-реабилитационном пространстве, благодаря чему улучшаются результаты индивидуальной терапевтической программы, в том числе за счет повышения роли и ответственности родителей, что создает необходимые предпосылки для реадaptации, ресоциализации и улучшения качества жизни больного ребенка и, в итоге, обеспечивает достижение наиболее благоприятных условий для психосоциального развития детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра.

Список литературы

1. Бочаров В.В., Иовлев Б.В., Корман Т.А. Клинично-психологические аспекты исследований родственников больных шизофренией // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. – 2009. – № 2. – С. 9–13.
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 491 с.
3. Гурович И.Я., Семенова Н.Д. Психосоциальные подходы в практике лечения и реабилитации шизофрении: современные тенденции // Социальная и клиническая психиатрия. – 2007. – № 4. – С. 78–85.
4. Корень Е.В. Стратегии развития детской психиатрии: психосоциальная реабилитация // Сб. материалов XV съезда психиатров России. – 2010. – С. 148.

5. Корень Е.В., Марченко А.М., Дробинская А.О. К проблеме оценки качества жизни детей и подростков с психическими расстройствами для выбора «мишеней» психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 26–30.
6. Корень Е.В., Куприянова Т.А., Сухотина Н.К. Групповая психосоциальная мультиформная терапия с родителями детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра: пилотное исследование // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 71–76.
7. Корень Е.В., Куприянова Т.А. Психосоциальная дезадаптация детей и подростков с психическими расстройствами в контексте современных реабилитационных подходов // Дефектология. – 2012. – № 3. – С. 60–63.
8. Корень Е.В., Куприянова Т.А. Влияние групповой психосоциальной терапии с родителями на социальное функционирование детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 43–47.
9. Корень Е.В., Куприянова Т.А. Семейное бремя как мишень психосоциальной реабилитации детей и подростков с психическими расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 5, вып. 2. – С. 61–68.
10. Мовина Л.Г. Опыт применения программы комплексного терапевтического вмешательства у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. – 2007. – Т. 17, № 3. – С. 48–55.
11. Практикум по психосоциальному лечению и реабилитации психически больных / под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. – М.: Медпрактика-М, 2007. – 179 с.
12. Ривкина Н.М., Сальникова Л.И. Работа с семьями в системе психосоциальной терапии больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 65–75.
13. Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи / под ред. И.Я. Гуровича, О.Г. Ньюфельдта. – М.: Медпрактика-М, 2007. – 356 с.
14. Diamond G., Josephson A. Family-based treatment research: A 10-year update // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2005. – No 44 (9) – P. 872–887.
15. Falloon I.R.H., Held T., Coverdale J.H. et al. Psychosocial interventions for schizophrenia: a review of long-term benefits of international studies // Psychiatric Rehabilitation Skills. – 1999. – No 3. – P. 268–290.
16. Foldemo A., Gullberg M., Ek A.C., Bogren L. Quality of life and burden in parents of outpatients with schizophrenia // Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology. – 2005. – No 40 (2). – P. 133–138.
17. Fristad M.A., Goldberg-Arnold J.S., Gavazzi S.M. Multifamily psychoeducation groups (MFPG) for families of children with bipolar disorder // Bipolar Disorders. – 2002. – No 4. – P. 254–262.
18. Fristad M.A. Psychoeducational treatment for school-aged children with bipolar disorder // Dev Psychopathol. – 2006. – Vol. 18. – P. 1288–1306.
19. Jewell T.C., Downing D., McFarlane W. M. Partnering with families: Multiple family group psychoeducation for schizophrenia // Journal of Clinical Psychology. – 2009. – Vol. 65. – P. 868–878.
20. Klaus N., Frista M.A., Malkin C., Koons B.M. Psychosocial family treatment for a ten-year-old with schizoaffective disorder // Cognitive and Behavioral Practice. – 2008. – Vol. 15. – P. 76–84.
21. Miklowitz D.J. The role of family systems in severe and recurrent psychiatric disorders: a developmental psychopathology view // Development and Psychopathology. – 2004. – No 16. – P. 667–688.
22. Sayal K. The role of parental burden in child mental health service use: longitudinal study // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2004. – Vol. 43, No 1. – P. 1328–1333.
23. Schene A.H., van Wijngaarden B., Koeter M.W.J. Family caregiving in schizophrenia: domains and distress // Schizophrenia Bulletin. – 1998. – No 24. – P. 609–618.

Psychosocial therapy program (module) for parents of children and adolescents with schizophrenic spectrum disorders

Kupriyanova T.A., Koren E.V.

Moscow Research Institute of Psychiatry – Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of health of the Russian Federation

SUMMARY. In the article are considered for the program (module) of psychosocial group therapy for parents of children and adolescents with schizophrenic spectrum disorders. The program has as its aim active involvement of parents in the therapeutic process (taking into account their psychosocial needs) by means of creating adequate attitude towards child's mental disorder and reducing family burden. Goals, objectives and principles of psychosocial group therapy for parents aimed at overcoming negative consequences of a child having mental disorders are discussed. The article outlines in details methodological approaches to conducting interventions, emphasizes their focus on specific problems related to child's illness, provides a careful and step-by-step guide to organizing and carrying out therapy sessions, that are closely linked to each other at all stages in terms of themes and substance.

KEY WORDS: children, adolescents, parents, psychosocial group therapy, schizophrenic spectrum disorders.

CONTACTS: anna_gorbunova@list.ru evkoren@yandex.ru