

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 2/2015

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

Заслуженный деятель науки РФ, профессор

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

EDITORIAL BOARD

Аведисова А.С. (Москва)	Avedisova A.S. (Moscow)
Александровский Ю.А. (Москва)	Alexandrovsky Y.A. (Moscow)
Барденштейн Л.М. (Москва)	Bardenstein L.M. (Moscow)
Гаврилова С.И. (Москва)	Gavrilova S.I. (Moscow)
Гамкредидзе Ш.А. (Тбилиси)	Gamkrelidze Sh.A. (Tbilisi)
Гофман А.Г. (Москва)	Gofman A.G. (Moscow)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)	Zvartau E.E. (St. Peterburg)
Иванец Н.Н. (Москва)	Ivanets N.N. (Moscow)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)	Ivanov M.V. (St. Peterburg)
Казаковцев Б.А. (Москва)	Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Карпов А.С. (Москва)	Karpov A.S. (Moscow)
Кекелидзе З.И. (Москва)	Kekelidze Z.I. (Moscow)
Краснов В.Н. (Москва)	Krasnov V.N. (Moscow)
Малин Д.И. (Москва)	Malin D.I. (Moscow)
Незнамов Г.Г. (Москва)	Neznamov G.G. (Moscow)
Незнамов Н.Г. (Санкт-Петербург)	Neznamov N.G. (St. Peterburg)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)	Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)
Смулевич А.Б. (Москва)	Smulevich A.B. (Moscow)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)	Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Тиганов А.С. (Москва)	Tiganov A.S. (Moscow)
Холмогорова А.Б. (Москва)	Kholmogorova A.B. (Moscow)
Цукарзи Э.Э. (Москва)	Tsukarzi E.E. (Moscow)

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

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

Адрес для корреспонденции:

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

Сайт: www.psypharma.ru

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов.

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

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

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

Тираж 10000 экз. Зак. № .

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Принципы и инструменты диагностики
биполярного аффективного расстройства
как основа рациональной фармакотерапии
Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. 2

Когнитивные нарушения при сахарном диабете
второго типа
Полозова Т.М., Шаповалов Д.Л. 11

Корректоры нейролептической
экстрапирамидной симптоматики
и когнитивные расстройства при шизофрении
Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В. 19

ПРАКТИКА

Алгоритм биологической терапии
генерализованного тревожного расстройства
Мосолов С.Н., Алфимов П.В. 23

Принципы и инструменты диагностики биполярного аффективного расстройства как основа рациональной фармакотерапии

Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н.

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

РЕЗЮМЕ: В статье приведены принципы современной диагностики биполярного аффективного расстройства, описаны различия критериев современных международных диагностических систем МКБ-10 и DSM-IV, проанализировано влияние внесенных в адаптированную для России версию МКБ-10 изменений на различия в выявляемости биполярного расстройства в нашей стране и за рубежом, показана важность ранней диагностики заболевания. В наглядной для практического использования форме приведены дифференциально-диагностические признаки биполярного расстройства и других заболеваний, рассмотрены основные скрининговые, диагностические и оценочные шкалы и опросники и принципы их использования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, МКБ-10, DSM-IV, диагностика, скрининговый инструмент, опросник.

КОНТАКТ: ekostukova@gmail.com

Биполярное аффективное расстройство (БАР) характеризуется эпизодами мании или гипомании, чередующимися с эпизодами депрессии, а также возможностью развития смешанных состояний, в которых сосуществует симптоматика депрессивного и маниакального полюса. Среди российских специалистов-психиатров бытует мнение о том, что БАР – это лишь новый термин, подменяющий укоренившееся понятие маниакально-депрессивного психоза, включавшее в себя описание двух вариантов течения аффективного расстройства. Один вариант предполагал развитие монополярных (рекуррентных) депрессий, другой – развитие фаз разного полюса (маний и депрессий). Вопреки этому мнению, результаты многочисленных зарубежных исследований представляют убедительные доказательства биологических, генетических, эпидемиологических различий при заболевании, протекающем в виде повторных депрессивных фаз (рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) [МКБ-10, DSM-IV]) и заболевании, при котором чередуются фазы разного полюса (биполярное аффективное расстройство [МКБ-10, DSM-IV]).

Разграничение РДР и БАР повлекло за собой существенные изменения в терапевтической стратегии и тактике. Так, за прошедшее десятилетие при БАР была существенно ограничена роль антидепрессантов при купировании депрессивных фаз, практически исключена возможность их использования при профилактической терапии, а нормотимики заняли место препаратов первого выбора на всех этапах терапии. При РДР, напротив, роль нормотимиков практически полностью нивелирована, в то время как антидепрессанты являются препаратами первого выбора не только при купировании депрессивных состояний, но и при противорецидивной терапии. Существенные различия имеет также тактика использования различных антипсихотиков второго поколения при этих двух заболеваниях.

Ошибочная диагностика или задержка выявления БАР серьезно ухудшает прогноз заболевания, приводит к утяжелению его течения и присоединению ко-

морбидных расстройств, включая злоупотребление психоактивными веществами [40]. Более того, фармакологическая и психосоциальная терапия БАР может быть менее эффективной у больных, перенесших несколько не леченных или неправильно леченных эпизодов [37, 42].

Ранняя фармакологическая интервенция способна модифицировать запрограммированное течение заболевания [27]. Известно, что функциональные возможности больных прогрессивно ухудшаются по мере нарастания числа эпизодов БАР [25, 36]. В частности, это связывают с возможным усилением нейродегенеративных процессов мозга при прогрессировании заболевания, в пользу которых говорит наличие когнитивного дефицита, выявляющегося у больных БАР в периоды эутимии и нарастающего по мере увеличения числа перенесенных эпизодов болезни [21, 24, 28]. В то же время ранняя устойчивая ремиссия обеспечивает в будущем более высокий уровень психосоциальной активности и более продолжительный эутимный период [20]. Эти данные являются веским обоснованием целесообразности и необходимости ранней фармакологической интервенции [14] и реабилитации [44], сроки начала которой напрямую зависят от своевременности установления диагноза.

Вопросы диагностики и терапии БАР являются одними из наиболее часто обсуждаемых среди других проблем психиатрии. Проводятся многочисленные исследования, позволяющие уточнить критерии диагностики, создаются скрининговые инструменты, способствующие более раннему его выявлению и, следовательно, своевременному началу адекватной фармакотерапии, препятствующей дезадаптации пациентов, присоединению коморбидных расстройств и снижению суицидального риска.

В России в последние годы эта проблема вызывает живой интерес и активные дискуссии среди практикующих врачей-психиатров, с одной стороны, отражая ее высокую значимость, а с другой – выявляя несоответствие диагностических подходов к БАР, используемых в России и за рубежом. Учитыв-

вая, что более 20 лет назад в нашей стране официально принята система диагностики ВОЗ (МКБ-10), эти диагностические разночтения между современными критериями диагностики и практикой в нашей стране требуют анализа, поскольку приводят к тому, что общедоступные современные методы диагностики этого заболевания остаются невостребованными, алгоритмы терапии – непонятными врачами, пациентами, которым может быть оказана эффективная помощь, – инвалидизированными, а эпидемиологические данные коренным образом отличаются от показателей всего мира.

Отличие российской версии МКБ-10 от оригинальной, прежде всего, касается широкого использования термина «маниакально-депрессивный психоз» в общем описании раздела «Аффективные расстройства настроения» [4], создающего ошибочное представление о том, что РДР и БАР по-прежнему рассматриваются в структуре единого заболевания, по нашему мнению, препятствуя внедрению дифференцированного подхода к терапии этих двух заболеваний. Эту задачу еще более затрудняет указание, имеющееся в разделе диагностических критериев БАР (F 31), которое гласит, что термин «МДП» теперь используется в основном как синоним биполярного расстройства.

Не менее важным является и то, что в соответствии с диагностическими указаниями адаптированной для России версии МКБ-10 в отличие от оригинальной, случаи, когда в структуре аффективного эпизода наблюдаются неконгруентные настроению психотические симптомы, должны диагностироваться как аффективно-бредовые варианты приступообразной (рекуррентной) шизофрении. Это, вероятно, является одной из причин того, что, по имеющимся немногочисленным эпидемиологическим данным, диагностика всей группы аффективной патологии в России составляет ничтожно малые величины и относится к шизофрении в кратности 1:100, что совершенно не соответствует данным зарубежных генетико-эпидемиологических исследований, в соответствии с которыми соотношение этих заболеваний составляет 2:1 [1, 2, 5 и др.]. Постановка диагноза «шизофрения» больным БАР определяет необходимость длительного назначения нейролептиков, в том числе и классических, которые им противопоказаны в связи с высоким риском развития экстрапирамидной симптоматики и депрессогенным действием.

Таким образом, коррективы, когда-то внесенные в МКБ-10 в нашей стране с целью облегчить врачам переход на новую классификацию болезней, в настоящий момент, видимо, уже не только утратили свою актуальность, но и являются препятствием для унифицирования диагностики в соответствии с международными стандартами, а потому нуждаются в пересмотре.

Несмотря на известное несовершенство современных операциональных критериев, они, несомненно, являются важным, хотя и спорным достижением в психиатрии последнего столетия [1, 3]. С нашей точки зрения, преобладающий в МКБ-10 синдромо-

логический подход к постановке диагноза и формализованные операциональные критерии, с одной стороны, ограничивают возможность прогноза течения заболевания по сравнению с классическим категориальным подходом, использовавшимся в МКБ-9, но с другой – существенно упрощают практическую задачу выбора стратегии терапии в зависимости от установленного диагноза и приближают возможность разработки отечественных стандартов терапии психических заболеваний [1].

В настоящий момент в мире существуют две официально закрепленные диагностические схемы, определяющие диагноз БАР: Международная классификация болезней Всемирной Организации Здравоохранения (10-й пересмотр) (МКБ-10) и Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (DSM –IV-TR). Между ними имеются некоторые различия, но не противоречия. Обе диагностические схемы четко отграничивают БАР от РДР и шизофрении. Они используются при проведении исследований по БАР, на результаты которых ориентируются клинические рекомендации по терапии. Многочисленные шкалы и опросники, облегчающие диагностику и оценку динамики состояния пациента в процессе терапии, а также алгоритмы терапии разрабатываются в соответствии с критериями диагностики именно этих двух систем. При использовании этих инструментов отечественным клиницистам, привыкшим использовать критерии адаптированной для России версии МКБ-10, необходимо опираться на критерии, которые приводятся в оригинальных версиях международных классификаций.

В отличие от МКБ-10, в которой БАР определяет единой рубрикой F31, в DSM-IV закреплена дифференцировка на БАР I типа и БАР II типа. В МКБ-10 БАР II лишь включено в подрубрику «Другие биполярные аффективные нарушения» (F31.8) наряду с рекуррентными маниакальными эпизодами, и для него не указываются даже диагностические критерии,

Критерии DSM-IV для диагностики БАР типа II

- А. Наличие текущего (или в анамнезе) одного или более развернутых депрессивных эпизодов**
- Б. Наличие текущего (или в анамнезе) хотя бы одного гипоманиакального эпизода**
- В. Никогда не наблюдались маниакальные или смешанные эпизоды**
- Г. Аффективная симптоматика критерия А и Б не удовлетворяет критериев шизоаффективного расстройства, шизофрении, шизофрениформного расстройства, бредового расстройства или психотического расстройства недифференцированного.**
- Д. Симптомы вызывают клинически значимый дистресс или нарушения социальной, трудовой адаптации или других важных областей деятельности.**

хотя исследования феноменологии, наследственности и течения БАР II определяют его как самостоятельное заболевание с крайне низкой вероятностью трансформации в БАР I [16].

БАР II характеризуется эпизодами гипомании и развернутой депрессии. При использовании современных дефиниций (DSM-IV) распространенность БАР II выше по сравнению с БАР I [11]. В то же время БАР II часто остается нераспознанным, прежде всего, по причине сложности выявления гипоманиакальных состояний.

Критерии диагностики БАР в системах МКБ-10 и DSM-IV различаются еще и тем, что по критериям DSM-IV для постановки диагноза БАР I достаточно развития одного маниакального эпизода, а в случае развития эпизода смешанного состояния для постановки диагноза БАР I необходимо наличие хотя бы одной развернутой депрессии в анамнезе. По МКБ-10 установление диагноза БАР возможно при наличии двух аффективных эпизодов, один из которых – маниакальный. В проекте МКБ-11 с целью устранения различий в диагностике БАР между странами предлагается удалить эту рубрику, так как униполярные мании встречаются достаточно редко и их следует рассматривать как «атипичную» форму БАР I. Кроме того, предполагается выделение БАР II как отдельной формы заболевания и введение диагностических критериев, соответствующих таковым в DSM [39 и др.].

В МКБ-10 и DSM-IV имеются также некоторые различия в диагностических указаниях, позволяющих разграничить шизоаффективное расстройство (ШАР) и аффективную фазу БАР с психотическими чертами. Так, в американской классификации для постановки диагноза ШАР предполагается сосуществование симптомов шизофрении и расстройств настроения с персистированием психотической симптоматики в течение не менее двух недель после исчезновения аффективных симптомов. В отличие от МКБ-10, временной критерий, использованный в DSM-IV, позволяет четко отграничить ШАР от эпизода БАР с психотическими симптомами.

По МКБ-10 допускается выделение двух подтипов ШАР: F25x0 – только одновременное развитие шизофренической и аффективной симптоматики; F25x1 – одновременное развитие шизофренических и аффективных симптомов с последующим сохранением шизофренической симптоматики вне периодов аффективной симптоматики. Основным дифференциально-диагностическим признаком ШАР и острого аффективного эпизода с неконгруентной психотической симптоматикой в структуре БАР является содержание бреда, которое не должно соответствовать критериям, перечисленным для шизофрении, т. е. при БАР бред не должен являться совершенно невероятным по содержанию или культурально неадекватным, а вербальные галлюцинации не должны иметь комментирующего характера.

Более чем десятилетний опыт использования современных критериев диагностики БАР выявил серьезные проблемы, связанные с распознаванием и диагностикой этого заболевания. Установлено, что

у 35–40 % больных БАР ошибочно диагностируется РДР [6, 23, 32]. В России среди пациентов с диагнозом «шизофрения или шизоаффективное расстройство» при тщательной диагностике в соответствии с современными операциональными системами БАР выявляется в 40,3 % случаев [7].

Частота ошибок диагностики обусловлена не только недостаточной степенью информированности практикующих врачей о подходах к выявлению данного заболевания, но и его клиническим течением, а именно тем, что на протяжении жизни пациента оно проявляется различными симптомокомплексами: мания, депрессия, смешанные состояния, интермисии, коморбидные расстройства, психотическая симптоматика, которая часто присоединяется к основной, характерной для БАР аффективной симптоматике. Психотические симптомы, которые, особенно в период мании, в сочетании с психомоторным возбуждением затрудняют распознавание аффективно-бредовой структуры синдрома, часто ведут к ошибочному диагнозу «шизофрения» и неадекватной терапии [1–3].

К факторам, затрудняющим процесс диагностики, можно отнести частую коморбидность БАР с другими расстройствами, особенно с тревожными, и зависимость от психоактивных веществ, а также отставленное появление маниакальной или гипоманиакальной симптоматики у больных с повторными депрессивными фазами [27]. По данным, основанным на обследовании 261 больного БАР, у 65 % диагностируются коморбидные заболевания (чаще всего злоупотребление психоактивными веществами или тревожные расстройства) [41]. Паническая симптоматика при БАР наблюдается чаще, чем при РДР, и может существенно затягивать фазу. Риск развития алкогольной зависимости при БАР в 6–7 раз выше, чем в общей популяции [26], при этом у мужчин этот риск выше в 3 раза, а у женщин – в 7 раз [19]. Дифференциально-диагностические признаки БАР и других заболеваний приведены в табл. 1.

Частая ошибочная диагностика РДР связана с тем, что пациенты с БАР в 2–3 раза чаще ищут помощи в период депрессивного эпизода по сравнению с маниакальным [9]. Кроме того, пациенты с гипоманией, как правило, не оценивают свое состояние как болезненное, не обращаются к врачу, не попадают в поле зрения психиатра в период гипоманиакальной фазы и не рассказывают о ней активно в период сбора анамнестических сведений [1, 5, 15]. Особенно это характерно для БАР II, протекающего без развернутых маниакальных эпизодов. У 10,7–27,4 % больных, перенесших два или несколько эпизодов депрессии, ошибочно диагностируется РДР, в то время как на самом деле эти эпизоды являются начальным этапом БАР [10]. Для таких пациентов предложен подход «более вероятного» диагноза, представленный в табл. 2.

Стратегии по выявлению симптоматики БАР предполагают тщательный целенаправленный опрос пациента, ориентированный на выявление аффективных фаз, в том числе и гипоманиакальных и смешанных состояний, в текущем статусе и анамнезе,

Таблица 1. Дифференциальная диагностика БАР [46]

Диагноз	Отличительные клинические признаки
РДР или дистимическое расстройство	Маниакальные или гипоманиакальные эпизоды не выявлены, несмотря на то что для этого были предприняты все возможные меры
Расстройства настроения, связанные с соматическими заболеваниями (F06.35). Непсихотическое биполярное расстройство органической природы	Аффективные эпизоды связаны с соматическими заболеваниями, например, с множественным склерозом, инсультом, гипертиреозом. Манифестирование или эскалация аффективных расстройств и соматического заболевания связаны во времени
Расстройства настроения, связанные с употреблением психоактивных веществ	Аффективные эпизоды являются следствием употребления или, вероятнее всего, связаны с воздействием таких веществ, как наркотики, медикаменты (например, стимуляторы, стероиды, L-допа, антидепрессанты) или веществ с токсическим воздействием. Эпизоды могут быть связаны с периодом интоксикации или отмены психоактивных веществ
Циклотимия	Гипоманиакальные симптомы не удовлетворяют критериям маниакального эпизода, а депрессивные симптомы не удовлетворяют критериям депрессивного эпизода
Психотические расстройства (шизоаффективное расстройство, шизофрения, бредовое расстройство)	Наблюдаются периоды, когда присутствует психотическая симптоматика при отсутствии отчетливой симптоматики расстройств настроения. Рассматриваются начало заболевания, сопутствующая симптоматика, предшествующее течение и наследственность
Пограничное расстройство личности	Нестабильность межперсональных отношений, самооценки, настроения с выраженной импульсивностью и страхом быть оставленным. Раннее начало и длительное стабильное существование симптоматики. Истинная эйфория и длительные интервалы хорошего состояния крайне редки
Нарцисстическая личность	Сознание собственной неотражимости, потребность в восхищении и сниженная способность к сопереживанию. Раннее начало. Ощущение собственного превосходства не связано с изменениями настроения или функциональной продуктивности
Асоциальное расстройство личности	Раннее проявление пренебрежения к правам других людей или их нарушение, которое возникает не в связи с развитием маниакального эпизода

Таблица 2. «Вероятностные» рекомендации для диагностики биполярной депрессии у пациента с депрессивным эпизодом, не имеющего предшествующих маниакальных фаз [31]

Должна рассматриваться большая вероятность диагноза биполярной депрессии, если присутствует не менее 5 следующих симптомов*	Должна рассматриваться большая вероятность диагноза рекуррентной депрессии, если присутствует не менее четырех следующих симптомов*
1. Симптоматика и особенности психического статуса	
Гиперсомния и/или учащение периодов дневной сонливости Гиперфагия и/или увеличение веса тела Другие симптомы «атипичной» депрессии, как, например, «свинцовый паралич» (физическая астения) Психомоторная заторможенность Психотические черты и/или патологические идеи виновности Лабильность аффекта, маниакальные симптомы	Ранняя инсомния/редукция сна Потеря аппетита/веса Нормальный или повышенный уровень активности
2. Течение заболевания	
Раннее развитие первой депрессии (младше 25 лет)* Большое число предшествующих эпизодов (не менее 5)*	Более позднее развитие первого эпизода (возраст старше 25 лет)* Большая продолжительность текущего эпизода (более 6 месяцев)*
3. Наследственность	
Отягощенность БАР	Отсутствие отягощенности БАР

* Может быть уточнено после проведения дополнительных исследований.

Таблица 3. Проведение скринингового клинического опроса пациента при подозрении на БАР [46]

Кого скринировать?
<ul style="list-style-type: none"> • Скринируйте пациентов с депрессивными симптомами на наличие гипоманий или маний в анамнезе • Пытайтесь выявить аффективное расстройство у больных с необъяснимым расплывчатыми / неспецифическими соматическими симптомами или атипичной вегетативной симптоматикой (напр. гиперсомния и гиперфагия)
Как скринировать?
<ul style="list-style-type: none"> • Выслушайте активные жалобы пациента • Задавайте открытые и «не наводящие» общие вопросы об общей симптоматике депрессии и мании • Задавайте вопросы о специфических симптомах депрессии и мании, включая выяснение их продолжительности в течение текущего эпизода, как долго они продолжались в течение прошлого эпизода (если он был), вызывали ли они проблемы во взаимоотношениях дома и на работе • Всегда спрашивайте о суицидальных мыслях • Спрашивайте о психотической симптоматике • Просите пациента заполнить самоопросник • Выясняйте признаки БАР у родственников • Получите объективные сведения от членов семьи или друзей о наличии у пациента эпизодов гипомании или мании в прошлом • Если остаются сомнения, проведите проспективную оценку настроения и оцените, соответствует ли результат уровню мании или гипомании
Исключите альтернативные диагнозы
<ul style="list-style-type: none"> • Соматическое заболевание, которое может вызывать похожие симптомы • Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами • Лекарственные препараты, которые могут вызывать подобные симптомы

анализ объективных сведений, полученных от членов семьи и друзей пациента. При проспективном наблюдении также может быть полезным ведение дневника, отражающего изменения настроения. Для скрининга на наличие у пациента БАР может быть полезен подход, представленный в табл. 3.

Наиболее трудным представляется выявление гипоманиакальных фаз, особенно ретроспективное, поскольку эти состояния субъективно не воспринимаются как болезненные. При опросе пациенты склонны связывать периоды приподнятого настроения с какими-либо внешними обстоятельствами. В такой ситуации может быть полезен анализ расстройств сна в этот период, поскольку одним из характерных признаков гипомании является сокращение потребности во сне. При этом пациенты, как правило, не жалуются на расстройства сна.

Тщательный анализ расстройств сна при первичном обращении пациента представляется особенно важным, поскольку у трети обращающихся с этой жалобой пациентов выявляются расстройства настроения [43]. Дифференциально-диагностические характеристики расстройств сна при БАР и других психических заболеваниях представлены в табл. 4.

Использование скрининговых опросников, структурированных диагностических интервью и квантифицированных оценочных шкал является хорошим подспорьем для врачей в условиях перегруженности их практики и лимитированного времени визита пациента, которого недостаточно для детального

сбора и анализа всех данных, необходимых для правильной диагностики. Следует, однако, учитывать, что они являются лишь вспомогательным инструментом, позволяющим быстро определить тактику и стратегию диагностического поиска или глобально оценить динамику состояния пациента в процессе фармакотерапии. Они не могут служить заменой клинического метода диагностики и оценки статуса, а также не должны подменять критерии официально принятых диагностических систем. Кроме того, использование шкал может быть полезным и эффективным только в том случае, когда они используются именно для тех задач, для решения которых создавались.

Например, скрининговые шкалы и самоопросники должны использоваться только для скрининга, диагностические интервью предназначены для быстрой оценки соответствия диагностическим критериям МКБ-10 и DSM-IV, квантифицированные оценочные шкалы – для оценки выраженности симптоматики текущего статуса и ее динамики, но не для диагностики. Кроме того, при оценке с использованием этих инструментов необходимо строго соблюдать методологию работы с каждым из них. Это, прежде всего, касается таких хорошо известных шкал для оценки выраженности депрессивной симптоматики, как шкала Гамильтона и шкала Монтомери–Асберг, а также шкала оценки тяжести мании Янга. Для корректного использования этих шкал необходимо пройти специальное обучение,

Таблица 4. Специфические характеристики расстройств сна при гипомании и других психических расстройствах

Диагноз	Специфические характеристики расстройств сна
Гипомания (мания)	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение потребности во сне (специфичный симптом) • Сон укорочен • Нарушения засыпания в связи с повышением активности в вечерние часы • Улучшение параллельно редукции симптомов гипомании (мании)
Депрессия	<ul style="list-style-type: none"> • Ранние пробуждения (поздняя инсомния) – специфичный симптом • Улучшение параллельно редукции симптомов депрессии гиперсомния характерна для атипичной депрессии
Посттравматическое стрессовое расстройство	<ul style="list-style-type: none"> • Инсомния • Парасомния
Генерализованное тревожное расстройство	<ul style="list-style-type: none"> • Инсомния (нарушения засыпания)
Паническое расстройство	<ul style="list-style-type: none"> • Ночные атаки • Инсомния, связанная с тревогой ожидания
Шизофрения	<ul style="list-style-type: none"> • Инсомния (ранняя или бессонница среди ночи) – часто • Нарушения графика сна (свободно плавающий)
Деменция	<ul style="list-style-type: none"> • Инсомния • Ажитация в вечерние часы • Нарушения графика сна (сон днем)
Синдром отмены опиатов или алкоголя	<ul style="list-style-type: none"> • Инсомния • Нерегулярный или хаотичный сон

которое обеспечивает корректную работу с ними и правильность оценок.

В настоящий момент не существует скрининговых инструментов для диагностики БАП, которые можно было бы назвать «золотым стандартом», однако имеются шкалы, которые достаточно точно позволяют выявить те или иные расстройства, характерные для БАП. Основными инструментами для выявления БАП являются опросники Mood Disorder Questionnaire (MDQ), Hypomania Checklist (HCL-32) и шкала Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS).

Опросник расстройств настроения (**Mood Disorder Questionnaire (MDQ)**) используется для скрининга, а именно для выявления маниакальных или гипоманиакальных симптомов в анамнезе [22]. Он не позволяет различить разные типы БАП и обладает большей чувствительностью при выявлении БАП I. Недостатком этого опросника является то, что он недостаточно чувствителен для выявления гипоманий в анамнезе, так как пациенты, как правило, не оценивают гипоманию как патологически повышенное настроение. У таких пациентов результат оценки по этому опроснику может оказаться ложноотрицательным. MDQ особенно полезен в первичной медицинской практике [27]. Пациенты с положительным результатом скрининга должны пройти полное клиническое обследование на наличие расстройств биполярного спектра. MDQ может заполняться пациен-

том или медперсоналом, ведущим первичный опрос пациента. Заполнение этого опросника занимает около пяти минут.

Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) [34] является скрининговым инструментом для выявления расстройств биполярного спектра. Она более, чем MDQ, чувствительна к выявлению БАП II [30]. Результатом оценки по этой шкале является указание на степень вероятности существования БАП в следующих градациях: весьма маловероятно, имеется низкая вероятность, средняя степень вероятности, высокая степень вероятности. Пациентам, у которых по оценке BSDS установлено вероятное наличие БАП, необходимо провести полное клиническое обследование и анализ соответствия критериям МКБ-10 симптоматики, выявленной в текущем статусе и анамнезе.

Hypomania Checklist (HCL-32) – самоопросник, основной целью которого является выявление симптомов гипомании в анамнезе пациента [13]. Он позволяет идентифицировать пациентов с БАП II среди больных, которым по ошибке поставлен или может быть поставлен диагноз РДР. Апробация версий этого опросника в различных странах показала его высокую чувствительность в дифференциации БАП и РДР наряду с краткостью и простотой использования, что позволило исследователям рекомендовать HCL-32 для применения со скрининговой целью в медицин-

ской практике [18, 29, 33, 45 и др.]. По мнению Y. Roop с соавт. [35], использование опросника HCL-32 в сочетании со сбором семейного анамнеза является лучшим подходом для выявления нераспознанного БАР среди пациентов с различными психиатрическими диагнозами. Длительность заполнения опросника составляет 5–10 мин.

Важно отметить, что HCL-32 – единственная шкала, перевод которой на русский язык прошел валидизацию в широкомасштабном исследовании, включавшем 409 пациентов [8, 33]. Кроме того, разработанная и апробированная в этом исследовании сокращенная до восьми пунктов русскоязычная версия шкалы продемонстрировала хорошее соотношение чувствительности и специфичности, что позволило рекомендовать ее для применения в медицинской практике для выявления БАР II в период актуальной депрессии.

Mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.) – краткий структурированный диагностический опросник, позволяющий специалистам-психиатрам проводить диагностику по DSM-IV и ICD-10 [38]. Он был разработан для проведения психофармакологических и эпидемиологических исследований в психиатрии. В настоящее время он является одним из наиболее часто используемых диагностических опросников и может быть полезен практикующим врачам для быстрого опроса пациента и объективизации диагностики в соответствии с критериям МКБ-10. В среднем такой опрос занимает 15 мин.

Young Mania Rating Scale (YMRS) [47] – шкала, предназначенная для квантифицированной оценки выраженности маниакальной симптоматики. Аналогично MADRS, ее может заполнять только специалист-психиатр, прошедший специальный тренинг по технике интервьюирования и оценки по этой шкале, не является диагностической шкалой и применима только у больных с установленным диагнозом мании. Она может использоваться как в клинических, так и в исследовательских целях и обладает высокой чувствительностью. Длительность оценки по этой шкале составляет 15–30 мин. С помощью этой шкалы можно оценивать только маниакальную симптоматику, так как она не содержит пунктов, касающихся депрессии, в связи с чем результаты оценки у больных со смешанными состояниями могут быть артефактными. Недостатками этой шкалы являются трудность при оценке больных выраженными идеаторными расстройствами, а также ее низкая чувствительность при гипомании.

Таким образом, использование скрининговых инструментов и психометрических шкал может быть хорошим подспорьем в диагностике БАР при условии последующего детального анализа клинического статуса пациента и его анамнеза. Использование шкал, облегчающее и ускоряющее точную диагностику, позволяющее быстро оценить тяжесть состояния и проследить динамику выраженности симптомов в процессе фармакотерапии, может способствовать совершенствованию терапевтического процесса при БАР. Однако лишь последовательные действия в кли-

нической диагностике и формирование тактического и стратегического плана терапии, учитывающего индивидуальные особенности статуса пациента и течения заболевания, способны привести к успеху. Такой план должен включать следующие шаги [17].

При подозрении на БАР необходимо:

- провести полное психиатрическое обследование, детально задокументировать историю расстройств настроения, эпизоды гиперактивности и расторможенности и/или другие эпизоды устойчивых во времени изменений в поведении, симптоматику между такими эпизодами, провоцирующие факторы развития предшествующих эпизодов и признаки рецидива, а также наследственность;
- оценить развитие и изменение характера расстройств настроения и связанные с этим клинические проблемы на протяжении жизни пациента (например, ранняя детская травма, развитие расстройства или когнитивного дефицита в позднем возрасте);
- оценить социальное и частное функционирование и текущие психосоциальные стрессогенные факторы;
- провести оценку наличия психической и соматической коморбидности;
- оценить физическое состояние пациента, проанализировать лекарственную терапию и ее побочные эффекты, включая прибавку веса;
- обсудить историю предшествующего лечения и выявить методы, которые были эффективны и неэффективны в прошлом;
- мотивировать пациента для приглашения членов семьи или других близких людей с целью получить объективные сведения;
- обсудить факторы, которые могли быть связаны с изменениями настроения, включая взаимоотношения, психологические факторы, изменения образа жизни;
- выявить личные установки пациента на восстановление;
- провести дифференциальную диагностику с другими психическими расстройствами, такими как заболевания шизофренического спектра, расстройства личности, наркомания, алкоголизм, дефицит внимания и гиперактивность, а также с соматическими заболеваниями, такими как гипо- или гипертиреозидизм;
- провести совместно с пациентом и, если возможно, с его близкими оценку рисков, ориентируясь на те обстоятельства, которые могут представлять наибольшую опасность или причинять наибольший вред, такие как пренебрежение к себе, самоповреждения, суицидальные мысли и намерения, опасность для окружающих, включая членов семьи, управление автотранспортом, неконтролируемую трату денег, нарушения в отношениях с близкими людьми, расторможенное поведение и гиперсексуальность, риск венерических заболеваний. Обсудить возможные пути управления этими рисками.

Если установлен диагноз БАР, необходимо разработать план взаимодействия с пациентом и его близкими, который должен осуществляться в процессе лечения, предполагающего проведение длительной

противорецидивной (профилактической) терапии, активного купирования актуальных аффективных фаз, предотвращения неблагоприятных тенденций развития заболевания (формирования быстрой цикличности и учащения рецидивирования в целом, присоединения коморбидных психических и соматических расстройств, развития терапевтической резистентности). Общим правилом является также обеспечение максимальной социальной и психотерапевтической поддержки больным и регулярное проведение психообразовательных мероприятий [5].

В свою очередь, только точная своевременная диагностика этого заболевания может обеспечить

высокую эффективность современных методов терапии. Бремя, наложенное болезнью на пациента, страдающего БАР, на его семью, друзей и общество в целом можно существенно облегчить своевременным началом стратегически правильно выбранной терапии. Только в этом случае можно рассчитывать на уменьшение тяжести течения заболевания, позволяющее пациенту с БАР сохранить социальную и трудовую адаптацию, повысить качество жизни, что, в свою очередь, приведет к снижению затрат служб медицинской помощи. Кроме того, эффективная терапия может в значительной мере снизить высокую смертность, связанную с БАР.

Список литературы

1. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная диагностика и терапия биполярного аффективного расстройства: от доказательных научных исследований к клинической практике // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 491–528.
2. Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Ладыженский М.Я. Проблемы и новые возможности дифференцированной терапии больных биполярным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 4. – С. 8–15.
3. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В. Психиатрический диагноз: вверх по лестнице, ведущей вниз. Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2015. – № 1. – С. 15–24.
4. МКБ-10, адаптированная для использования в Российской Федерации. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 1998.
5. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и терапия. – М: Медпресс-информ, 2008. – С. 383.
6. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – Вып. 2. – С. 2–14.
7. Мосолов С.Н., Шафаренко А.А., Ушкалова А.В., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – Вып. 3. – С. 2–8.
8. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б., Курсаков А.А., Образцова Л.В. Валидизация российской версии опросника HCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, вып. 1. – С. 22–30.
9. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – 4 suppl. – P. 1–50.
10. Akiskal H.S., Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV // Psychiatr Clin North Am. – 1999. – No 22. – P. 517–534.
11. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder // J Affect Disord. – 1998. – Vol. 50. – P. 143–151.
12. Angst J., Gamma A., Benazzi F., Ajdacic V., Eich D., Rössler W. Diagnostic issues in bipolar disorder // Europ. Neuropsychopharm. – 2003. – Vol. 13. – S. 43–50.
13. Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // J Affect Dis. – 2005. – Vol. 88, No 22. – P. 217–233.
14. Berk M., Hallam K., Lucas N. et al. Early intervention in bipolar disorders: opportunities and pitfalls // Med J. – 2007. – Vol. 187. – Suppl. 7. – P. 11–14.
15. Bowden C.L. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression // Psychiatr Serv. – 2001. – Vol. 52. – P. 51–55.
16. Coryell W., Endicott J., Maser J.D. et al. Long term stability of polarity distinctions in the affective disorders // Am. J. Psychiatry. – 1995. – Vol. 152. – P. 385–390.
17. Diagnosing, assessing and managing bipolar disorder in adults in secondary care. Nice, 2015. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/bipolar-disorder>
18. Forty L., Smith D., Jones L. et al. Identifying hypomanic features in major depressive disorder using the hypomania checklist (HCL-32) // J Affect Dis. – 2009. – Vol. 114. – P. 68–73.
19. Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L. et al. Gender differences in prevalence, risk and clinical correlate of alcoholism comorbidity in bipolar disorder // Am J Psychiatry. – 2003. – Vol. 160. – P. 883–889.
20. Goldberg J.F., Harrow M. Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up // J Affect Disord. – 2004. – No 81. – P. 123–131.
21. Goodwin G.M., Martinez-Aran A., Glahn D.C. et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Neurodevelopment or Neurodegeneration? An ECNP expert meeting report // Eur Neuropsychopharmacol. – 2008. – Vol. 18. – P. 787–793.
22. Hirschfeld R.M., Williams J.B., Spitzer R.L. et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire // Am J Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 1873–1875.
23. Hirschfeld R.M., Lewis L., Vornik L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 161–174.
24. Kapczinski F., Vieta E., Andreazza A.C. et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment // Neurosci Biobehav Rev. – 2008. – 32. – P. 675–692.
25. Keck P.E., McElroy S.L., Strakowski S.M. et al. Outcome and comorbidity in first-episode compared with multiple-episode mania // J Nerv Ment Dis. – 1995. – No 183. – P. 320–324.
26. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S., et al. Lifetime and 12-month prevalence of DMS-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey // Arch Gen Psychiatry. – 1994. – Vol. 51. – P. 8–19.
27. Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice. Second edition / ed. Eduard Vieta. – 2009. – P. 127.
28. Martinez-Arán A., Vieta E., Colom F. et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome // Bipolar Disord. – 2004. – Vol. 6. – P. 224–232.
29. Meyer T.D., Hammelstein P., Nilsson L.G. et al. The Hypomania Checklist (HCL-32): its factorial structure and association to indices of impairment in German and Swedish nonclinical samples // Compr Psychiatry. – 2007. – Vol. 48. – No 1–7. P. 79–87.
30. Miller C.J., Ghaemi S.N., Klugman J., et al. Utility of mood disorder questionnaire and bipolar spectrum diagnostic scale // Program and abstracts of the American Psychiatric Association 155th Annual Meeting. – Philadelphia, PA, USA. – May 18–23, 2002. – Abstract NR2.
31. Mitchell P.B., Goodwin G.M., Johnson G.F., Hirschfeld R.M. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach // Bipolar Disord. – 2008 Feb. – Vol. 10 (1 Pt 2). – P. 144–152.
32. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E., Shafarenko A., Alfimov P., Kostyukova A., Jules A. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // Bipolar Disorders. – 2014. – Vol. № 16, № 4. – P. 389–399.
33. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostukova E.G. et al. Validation of the Russian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the detection of Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // J Affect Dis. – 2014. – Vol. 155. – P. 90–95.
34. Pies R. Bipolar Spectrum Diagnostic Scale validation study // Paper presented at: American Psychiatric Association 155th Annual Meeting. – Philadelphia, PA, USA. – May 18–23, 2002.
35. Poon Y., Chung K.F., Tso K.C. et al. The use of Mood Disorder Questionnaire, Hypomania Checklist-32 and clinical predictors for screening previously unrecognised bipolar disorder in a general psychiatric setting // Psychiatry Res. – 2012. – Vol. 195. – No 3. – P. 111–117.
36. Post R.M., Rubinow D.R., Ballenger J.C. Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness // Br J Psychiatry. – 1986. – No 149. – P. 191–201.
37. Post R.M. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder // Am J Psychiatry. – 1992. – No 149. – P. 999–1010.

38. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H. et al. (1998). "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10" // J Clin Psychiatry. – 1998. – Vol. 59. – Suppl. 20. – P 22–33.
39. Strakowski S.M. Bipolar disorders in ICD-11 // World Psychiatry. – 2012. – Vol. 6. – P. 31–36.
40. Suppes T., Kelly D.I., Perla J.M. Challenges in the management of bipolar depression // J Clin Psychiatry. – 2005. – Vol. 66 (Suppl. 5). – P. 11–16.
41. Suppes T., Leverich G.S., Keck P.E. et al. The Stanley Foundation Bipolar treatment outcome Network II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients // J Affect Disorder. – 2001. – Vol. 67. – P. 45–59.
42. Swann A.C., Bowden C.L., Morris D. et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex // Arch Gen Psychiatry. – 1997. – No 54. – P. 37–42.
43. Tan, T.L., Kales, J.D., Kales, A., Soldatos, C.R., and Bixler, E.D. Biopsychobehavioral correlates of insomnia, IV: Diagnosis based on DSM-III // American Journal of Psychiatry. – 1984. – Vol. 141. – P. 357–362.
44. Vieta E., Rosa A.R. Evolving trends in the long-term treatment of bipolar disorder // World J Biol Psychiatry. – 2007. – No 8. – P. 4–11.
45. Yang H.C., Xiang Y.T., Liu T.B. et al. Hypomanic symptoms assessed by the HCL-32 in patients with major depressive disorder: A multicenter trial across China // Affect Dis. – 2012. – Vol. 143, No 3. – P. 203–207.
46. Yatham L.N., Kennedy S.H., O'Donovan C. et al. Canadian Network for Mood and (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies // Bipolar Disord. – 2005. – No 77 (Suppl. 3). – P. 5–69.
47. Young R.C., Biggs J.T., Ziegler V.T. et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity // Br J Psychiatry. – 1978. – No 133. – P. 429–435.

Principles and diagnostic tools bipolar affective disorder as foundation for rational pharmacotherapy

Kostyukova E. G., Mosolov S. N.

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

SUMMARY. The article presents the principles of modern diagnosis of bipolar affective disorder, describes the differences in the criteria of modern international diagnostic systems ICD-10 and DSM-IV, analyzes the impact of changes in adapted for the Russia version of ICD-10 on the differences in the detection of bipolar disorder in our country and abroad, and the importance of early diagnosis of the disease. In visual for practitioners form provides differential diagnostic features of bipolar disorder with other diseases, describes the basic screening, diagnostic and rating scales and questionnaires and principles of their use.

KEY WORDS: bipolar affective disorder, ICD-10, DSM-IV, diagnosis, screening instrument, the questionnaire.

CONTACTS: ekostukova@gmail.com

Когнитивные нарушения при сахарном диабете второго типа

Полозова Т.М., Шаповалов Д.Л.

Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер, Россия, г. Воронеж

РЕЗЮМЕ: Умеренное когнитивное снижение (УКС) и сахарный диабет второго типа (СД2) – два распространенных социально-значимых патологических состояния. Нейродегенерация может быть как одной из причин инсулинорезистентности, так и ее следствием, что формирует порочный круг, ведущий к прогрессированию когнитивного снижения. Цель работы – оценить влияние препарата базисной терапии деменций ривастигмина на показатели гликемии и когнитивные функции у пациентов с УКС, сочетающимся с СД2. В пилотном открытом несравнительном исследовании приняли участие 28 амбулаторных пациентов в возрасте 55–72 года (мужчины – 9, женщины – 19). Ривастигмин назначался в начальной дозе 1,5 мг/сут с последующей титрацией до 6 мг/сут. Общая длительность исследования – 3 мес. Отмечено достоверное повышение общего балла Монреальской когнитивной шкалы к концу третьего месяца терапии (с $21,5 \pm 0,8$ до $22,5 \pm 1,0$) и достоверное снижение гликемии натощак, начиная с первого месяца терапии (с $10,2 \pm 1,3$ до $9,4 \pm 1,1$ ммоль/л). У 9 из 28 пациентов снизилась потребность в пероральных гипогликемических средствах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: когнитивное снижение; сахарный диабет.

КОНТАКТ: orgmopnd@rambler.ru

Умеренное когнитивное снижение (УКС, англ. MCI – mild cognitive impairment) – симптомокомплекс нарушений познавательных функций, степень выраженности которых не нарушает способности к самообслуживанию и самостоятельному проживанию в привычных условиях, но существенно ограничивает способности адаптации к новым ситуациям, усвоения новых навыков и применения недавно усвоенных навыков.

Необходимо отметить, что с позиций клинической психиатрии УКС не является самостоятельным клиническим синдромом, а представляет собой симптомокомплекс в структуре церебрастенического либо психоорганического синдромов, находящийся в неразрывной связи с эмоционально-волевыми нарушениями. Его «обособление» связано с тем, что проблемами органической психической патологии в практическом здравоохранении в настоящее время больше занимаются неврологи, терапевты, эндокринологи, нежели психиатры. Когнитивные нарушения могут быть выявлены врачом, не имеющим специальных познаний в психиатрии, с помощью легко осваиваемых стандартизированных нейропсихологических методик, в то время как выявление и квалификация эмоционально-волевых нарушений при органической патологии головного мозга требуют навыка клинко-психопатологического исследования. Тем не менее термин «УКС» в настоящее время активно используется в литературе, скорее в качестве условной конструкции, облегчающей взаимопонимание врачей различных специальностей.

Актуальность изучения УКС определяется тем, что вероятность его прогрессирования с конверсией в сосудистую либо атрофическую деменцию в возрастной группе старше 65 лет составляет 5–15 % в год [3]. Распространенность самого УКС у лиц старше 65 лет – до 25 % населения соответствующих возрастных групп, что в пересчете на возрастную структуру населения РФ составляет около 8,3 млн чел.

Сахарный диабет второго типа (СД2) – распространенное у пожилых хроническое неинфекционное

заболевание: учетная болезненность в возрастной группе старше 60 лет в РФ достигает 8 %, общее число учетных больных – более 2,8 млн чел., а прогнозная фактическая численность больных – более 9 млн чел [2, 10]. СД2 является важным независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии, в том числе ее форм, угрожающих жизни (инфаркт миокарда, инсульт, хроническая недостаточность кровообращения). По мнению некоторых иностранных авторов [14], СД2 и УКС – два патологических состояния, наиболее распространенных у пожилых, что позволяет ставить вопрос о том, случайна ли их коморбидность.

Сходство СД2 и УКС с точки зрения эпидемиологии состоит не только в высокой распространенности, но также в низкой выявляемости обоих состояний и в недостаточной обращаемости пациентов за медицинской помощью, несмотря на потенциально фатальные последствия. Симптоматика обоих патологических состояний нарастает постепенно и в течение длительного срока не приводит к выраженным нарушениям адаптации. Между тем лечебные вмешательства наиболее эффективны на начальных стадиях как когнитивного снижения, так и нарушений углеводного обмена. Исследование когнитивных процессов не входит в существующие стандарты обследования пациентов с СД2, а исследования толерантности к глюкозе нет в рекомендациях по обследованию пациентов с УКС.

Как УКС, так и деменция весьма распространены у пациентов с СД2. При обследовании с использованием нейропсихологических тестов умеренное когнитивное снижение выявляется у 70–80 % пациентов, т. е. в 3 раза чаще, чем в общей популяции пожилых [4, 9, 11–13]. Эпидемиологические исследования деменций позднего возраста, опубликованные в англоязычной литературе, по данным обзора [14], позволяют сделать заключение о том, что наличие диагноза СД2 у представителей исследуемой группы в 2 раза повышает риск развития болезни Альцгеймера (БА) с поздним началом по сравнению

с лицами того же возраста, не страдающими СД2. Когнитивные нарушения существенно снижают качество жизни и уровень социальной адаптации больных СД2 [11]. Когнитивные нарушения при СД2 не являются следствием сосудистых осложнений заболевания или побочных эффектов лекарственных средств, применяемых для лечения СД2, поскольку они выявляются у больных с субклиническим нарушением толерантности к глюкозе и у больных СД2, никогда не получавших сахароснижающих препаратов.

Несмотря на то что когнитивные нарушения при СД2 изучаются почти 100 лет [28], когда они трактовались в рамках концепции «центральной нейропатии», развивающейся вследствие гипергликемии, по механизму развития диабетической полинейропатии, в современной литературе отсутствует единое мнение как об их клинической картине, так и о патогенезе. Часть авторов [11, 27] утверждает, что УКС при СД2 клинически ближе к когнитивным нарушениям при сосудистых заболеваниях головного мозга и развивается в связи с макро- и микрососудистыми осложнениями СД2. В других работах [12, 13] в качестве ведущих составляющих УКС при СД2 описываются в том числе нарушения вербальной памяти и оптико-пространственных функций, что более характерно для БА, а не для сосудистой деменции. Данные прижизненной нейровизуализации мозга выявляют различные варианты изменений: сочетание глобальной атрофии, субкортикальной атрофии, лейкоареоза и лакунарных, но не крупных инфарктов [37], изолированных инфарктов гиппокампа, способных вызвать «альцгеймероподобную» клинику при сосудистой этиологии поражения [41]. В большинстве случаев МРТ-исследований выявляются диффузные атрофические изменения, считающиеся «маркером» БА с поздним началом, что противоречит «сосудистому» характеру клинической картины когнитивного снижения [27]. В исследовании Adult Changes in Thought Study у пациентов, страдавших деменцией и СД2, было выявлено преобладание сосудистых изменений (микроинфаркты), в отличие от пациентов с деменцией без СД2, у которых основным типом изменений была диффузная атрофия с отложением бета-амилоида [36]. В других исследованиях демонстрируется большая частота атрофических изменений именно у дементных пациентов с СД2 [27]. Наконец, по данным работы [39], риск деменции у больных СД2 повышается при наличии повторных эпизодов тяжелой гипогликемии, которая, в свою очередь, может быть обусловлена нарушениями комплаенса на фоне УКС.

Таким образом, особенности клиники и патогенеза органических психических расстройств с ведущим симптомокомплексом когнитивного снижения у больных СД2 требуют дальнейшего изучения, в том числе актуальны исследования клинко-психопатологического плана, подразумевающие не только констатацию наличия симптомокомплексов когнитивного снижения либо деменции, но выделение и описание ведущих синдромов и закономерностей их динамики. В цитируемых выше работах последних лет подобных сведений нет, так как их авторы, по

большой части, являются специалистами не в области психиатрии, а в областях кардиологии, неврологии и эндокринологии.

Приведенные данные касаются одной стороны патогенетических взаимосвязей СД2, УКС и деменции, т. е. развития когнитивной несостоятельности как следствия гипергликемии, гипогликемии, сосудистых осложнений СД2 или их сочетания. Однако при обсуждении взаимосвязей СД2 и УКС нельзя не учесть, что сам СД2 – состояние с неуточненной этиологией. Согласно существующим представлениям, ведущими звеньями патогенеза СД2 являются периферическая инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, сменяющаяся в дальнейшем истощением островкового аппарата поджелудочной железы. Механизм формирования периферической инсулинорезистентности в настоящее время не выяснен. Однако в литературе последних лет появились данные о том, что периферическая инсулинорезистентность может быть следствием инсулинорезистентности нейронов головного мозга. В обзорной работе [14] приведены данные о том, что в ряде отделов мозга, в том числе в гипоталамусе и гиппокампе, имеется как высокая концентрация инсулина (выше таковой в периферических тканях), так и высокая плотность рецепторов к инсулину и к инсулиноподобному фактору роста. Известно, что нейроны и астроциты могут вырабатывать инсулин как сами (о чем свидетельствует выявление в данных клетках мРНК инсулина), так и получать его через гемато-энцефалический барьер с помощью специфического белка-переносчика. При этом мозг обоснованно считается нечувствительным к инсулину органом в том плане, что белок-переносчик глюкозы в нейронах и астроцитах к концентрации инсулина нечувствителен. По данным работ [14, 24], связывание инсулина с нейрональными рецепторами ведет не к активации транспорта глюкозы, а *на клеточном уровне* – к активации ряда протеинкиназ, деполаризации мембраны и изменению экспрессии ряда генов, связанных с функциями цитоскелета (ген тубулина), контролем роста аксонов, пролиферацией клеток-предшественников нейронов, катаболизмом бета-амилоида, апоптозом; *на органном уровне* – к изменению чувствительности нейронов к нейромедиаторам иной химической природы (моноамины, ацетилхолин, возбуждающие аминокислоты), изменению соотношения растворимой и фибриллярной форм бета-амилоида, модификации процессов долговременной постсинаптической потенциации и, как следствие, нейропластичности; *на организменном уровне* – к модификации эффектов гормонов, регулирующих аппетит (адипонектин, лептин, грелин), изменениям секреции гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) и контринсулярных гормонов (АКТГ, соматотропин). В том числе известно, что микроинъекция инсулина в область гипоталамуса вызывает преходящую инсулинорезистентность ткани печени.

С учетом сказанного перечисленные авторы предполагают, что инсулинорезистентность нейронов может как приводить к периферической инсулинорезистентности (клиническая манифестация СД2), так и запускать нейродегенеративный процесс, харак-

терный для БА, с явлениями апоптоза, накопления фибриллярного бета-амилоида и внутриклеточных фибрилл тау-белка. В более ранних по времени работах [22, 23] показано, что у пациентов с БА без клинических проявлений СД2 снижена плотность рецепторов к инсулину в тканях головного мозга, снижен уровень инсулина в цереброспинальной жидкости и повышен уровень инсулина плазмы; перечисленные показатели коррелируют с тяжестью заболевания. Все это позволило авторам выдвинуть гипотезу «диабета третьего типа», состояния облигатной коморбидности БА и СД2, при этом БА рассматривается как следствие центральной инсулинорезистентности, а СД2 – периферической.

Развитием гипотезы «диабета третьего типа» послужили исследования, посвященные внутримозговому обмену глюкозы при БА и стрептозотоциновой модели данного заболевания. Так, в работе [16] приведены доказательства в пользу того, что при БА имеется недостаточность поглощения глюкозы нейронами на фоне дефицита тиамин в нервной ткани, что, как предполагают авторы, обусловлено центральной инсулинорезистентностью. В работе [33] дано описание стрептозотоциновой модели БА. При введении стрептозотоцина, внутривентрикулярная инъекция которого используется для экспериментального моделирования сахарного диабета, в желудочки мозга, у крыс развиваются нарушения памяти и нейроморфологические изменения, сходные с таковыми при БА. Данные этих исследований послужили основанием к проведению клинических испытаний наиболее современных пероральных антидиабетических средств – агонистов PPAR-гамма-рецептора – и инсулина в качестве средств для лечения БА, в том числе не сопровождающейся СД2. В опубликованном отчете о результатах пилотного рандомизированного контролируемого исследования антагониста PPAR-гамма-рецептора пиоглитазона при БА [17] подчеркнута хорошая переносимость препарата, отсутствие эпизодов гипогликемии, но не приведены сведения об его эффективности. Применительно к инсулину имеется ряд серий случаев БА и УКС (обобщены в обзоре [21]), в которых интраназальное введение простого или пролонгированного инсулина приводило к улучшению результатов тестов на сохранность памяти и повышению церебрального метаболизма глюкозы.

Следует подчеркнуть, что все приведенные выше данные о роли центральной инсулинорезистентности в патогенезе деменций допускают и иную трактовку. Центральная инсулинорезистентность может быть не причиной нейродегенеративного процесса или распространенных гипоксических изменений нервной ткани, а их следствием. Однако центральная инсулинорезистентность способна вызвать периферическую инсулинорезистентность – «ядро» патогенеза СД2. Возникнув как следствие нейродегенерации и центральной инсулинорезистентности, СД2 ускоряет старение мозга по сосудистому механизму, что, в свою очередь, усугубляет центральную инсулинорезистентность и формирует «порочный круг» взаимного отягощения. Следствием этого круга являются

конверсия умеренного когнитивного снижения в деменцию альцгеймеровского или смешанного типов и прогрессирование СД2.

Если приведенные соображения верны, то воздействие на нарушенный обмен нейромедиаторов может способствовать преодолению инсулинорезистентности. Действительно, на стрептозотоциновой модели БА показано, что назначение антидементных средств, ингибиторов ацетилхолинэстеразы, такрина и донепезила [34], мемантина [32], предотвращает индуцированный внутримозговым введением стрептозотоцина дефицит памяти у лабораторных животных. В качестве клинического следствия можно предположить, что назначение пациенту с СД2 и УКС одного из лекарственных средств, эффективных при нейродегенеративных заболеваниях позднего возраста, будет как снижать выраженность самого когнитивного снижения, так и предотвращать конверсию умеренного когнитивного снижения в деменцию в результате разрыва патогенетического «порочного круга».

Одной из актуальных проблем современной гериатрической психиатрии является выделение подгрупп пациентов с УКС, нуждающихся в раннем назначении препаратов базисной терапии деменций (ингибитор ацетилхолинэстеразы либо мемантин). В роли такой подгруппы (если приведенные соображения верны) могут выступать пациенты, у которых УКС сочетается с СД2 либо нарушением толерантности к глюкозе. Дополнительной выгодой для этих пациентов может стать снижение числа одновременно назначаемых лекарственных средств, так как вместо двух лекарственных препаратов (для коррекции когнитивных нарушений и гипергликемии) будет назначаться единственный препарат базисной терапии деменций или иное лекарственное средство, эффективное при нейродегенеративных заболеваниях.

В связи со сказанным, целью настоящей работы было получение предварительных данных о влиянии одного из препаратов базисной терапии деменций на когнитивные функции и показатели углеводного обмена у пациентов с УКС, сочетающимся с СД2.

Пациенты и методы исследования

Для достижения поставленной цели на базе диспансерного отделения № 1 и консультативно-диагностического отдела Воронежского областного клинического психоневрологического диспансера (ВОКПНД) было проведено открытое несравнительное проспективное исследование влияния ривастигмина 6 мг/сут (оральная форма) на когнитивные функции и уровень глюкозы крови у пациентов с УКС, сочетающимся с СД2. Для диагностики УКС использовались модифицированные диагностические критерии Petersen R.S., Touchon J. [31]. Наличие СД2 и стадия его течения (компенсация, субкомпенсация, декомпенсация) устанавливались на основании письменного заключения врача-эндокринолога в медицинской документации. В исследовании приняли участие 28 пациентов (мужчины – 9, женщины – 19) в возрасте от 55 до 72 лет.

Выбор препарата был обусловлен следующим. Имеющиеся литературные данные [38] свидетельствуют о том, что ривастигмин может уменьшать выраженность когнитивных нарушений у больных УКС, при этом не повышает уровень смертности. Его способность предотвращать «конверсию» УКС в деменцию остается предметом дискуссии. В то же время некоторые исследователи [25] предполагают, что ривастигмин за счет двойного ингибирующего действия на ацетилхолинэстеразу и бутирилхолинэстеразу может замедлять прогрессирование нейродегенерации.

Критериями включения были: 1) наличие симптомокомплекса УКС в соответствии с модифицированными диагностическими критериями Petersen R.S., Touchon J. [31]; 2) общий балл шкалы MMSE (КШОПС) 24–27; 3) общий балл шкалы депрессии Монтомгери – Асберга (MADRS) ≤ 15 (отсутствие клинически выраженной депрессивной симптоматики, способной исказить оценку когнитивных функций); 4) наличие СД2 в стадии компенсации (субкомпенсации) на фоне соблюдения диеты либо соблюдения диеты и приема оральных гипогликемических средств. В исследование не включались пациенты: 1) с галлюцинаторной либо бредовой симптоматикой на момент обследования; 2) ранее обращавшиеся к психиатру по поводу психических расстройств, не обусловленных органическим поражением головного мозга; 3) с декомпенсацией СД2 либо иной фоновой соматической патологией; 3) с инсулинпотребным СД2; 4) перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения либо инфаркт миокарда менее 6 мес. назад; 5) ранее злоупотреблявшие либо продолжающие злоупотреблять алкоголем или психоактивными веществами; 6) с сопутствующими заболеваниями, при которых нежелателен прием ривастигмина (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, брадиаритмии сердца, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, тяжелые заболевания печени, судорожные приступы в анамнезе).

Исследование проводилось в соответствии с национальным стандартом качественной клинической практики и было одобрено Локальным этическим комитетом ВОКПНД. После подписания информированного согласия пациентам назначался ривастигмин 1,5 мг внутрь утром в течение 7 дней. В дальнейшем доза повышалась каждые 7 дней на 1,5 мг, так что к 28 дню терапии все пациенты получали ривастигмин по 3 мг внутрь 2 раза в день (утром и в обед). В последующем пациенты принимали ривастигмин 6 мг/сут в 2 приема еще в течение двух месяцев, так что общая длительность исследования составила три месяца.

В течение исследования пациенты продолжали прием пероральных гипогликемических средств и других препаратов для лечения фоновой соматической патологии в соответствии с имевшимися у них рекомендациями специалистов. Исключался прием ингибиторов ацетилхолинэстеразы центрального действия, мемантина, прекурсоров ацетилхолина, ноотропных и нейропротективных средств, нейролеп-

тиков, антидепрессантов, транквилизаторов и нормотимиков.

Использовались следующие методы обследования: 1) клинико- психопатологический; 2) стандартизированные нейропсихологические и психометрические шкалы MMSE по [20] однократно для оценки критериев включения, MADRS по [29] однократно для оценки критериев включения, Монреальская когнитивная шкала MoCa по [30] – для оценки динамики когнитивных функций при включении в исследование и далее на Д28, Д56, Д84; 3) определение глюкозы крови натоцак экспресс-методом в капле капиллярной крови с использованием полуавтоматического глюкометра (при включении в исследование и далее на Д28, Д56, Д84). Одновременное использование шкал MMSE и MoCa было связано с тем, что шкала MMSE надежно разделяет деменцию и УКС (чего не позволяет сделать MoCa), но при этом MoCa более чувствительна к динамике состояния пациентов с УКС в процессе терапии.

Все включенные в выборку пациенты завершили исследование, случаев выбытия в связи с непереносимостью исследуемого препарата не отмечалось.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных методов описательной статистики. Для оценки достоверности различий использовался непараметрический критерий Уилкоксона с 95%-ным доверительным интервалом.

Результаты исследования

В клиническом плане симптомокомплекс УКС у включенных в исследование пациентов характеризовался следующим. Ведущей активно предъявляемой жалобой было ухудшение памяти на текущие события, неспецифичное к какой-либо модальности или виду ситуаций (пациенты с равным успехом забывали текущее число, имя только что увиденного человека, съеденные блюда и сдачу в магазине). У большинства больных отмечался феномен реминесценции, относимый ими также к нарушениям памяти (имя давно знакомого человека или нужный номер телефона «вертелись на кончике языка», но не могли быть произвольно воспроизведены). При этом через некоторое время, при снижении эмоционального напряжения, казалось бы, забытая информация вспоминалась.

Утрата ранее приобретенных моторных и когнитивных навыков, включая достаточно сложные (вождение автомобиля, пользование компьютером), не была характерна для обследованных больных. В то же время имели место выраженные трудности приобретения новых навыков (так, одна из пациенток, дважды пройдя курсы пользователей персонального компьютера, не могла выполнить даже элементарные операции типа сохранения файла), что в ряде случаев вело к снижению профессиональной адаптации. При этом больные продолжали успешно выполнять хорошо освоенные ранее трудовые операции. При общей сохранности речевых функций у части пациентов, перенесших ранее острые нарушения мозгового кровообращения, отмечались явления негрубой ам-

нестической дисфазии, проявлявшейся затруднениями при подборе слов в беседе.

В ходе клинического интервью обращали на себя внимание прежде всего ригидность мышления больных, трудности отвлечения от избранной темы беседы, «застывание» на мелких подробностях, зачастую с потерей общей нити разговора. Выраженных нарушений памяти на события жизни не отмечалось, основные факты биографии излагались в верной последовательности, хотя не всегда с верной привязкой ко времени события. Способность к суждению также грубо не нарушалась, имела место формальная критика к имеющимся когнитивным расстройствам. В то же время при обсуждении сравнительно отвлеченных тем можно было подметить шаблонность суждений больных, косную приверженность оценкам, сформированным в молодости, либо некритическое доверие к авторитетам. При выполнении нейропсихологических тестов обращала на себя внимание истощаемость, быстрое снижение продуктивности работы при увеличении ее длительности.

Эмоционально-волевая сфера характеризовалась выраженной лабильностью, склонностью к быстро истощаемым аффектам, в ряде случаев достигающей уровня слабодушия. Наиболее бурные эмоциональные реакции отмечались при обнаружении когнитивной несостоятельности больных. При этом высказывания пациентов приобретали внешнеобвиняющий характер – «картинки на бланке слишком мелкие», «Вы слишком быстро прочитали задание», что является косвенным признаком снижения критических и прогностических возможностей. Помимо эмоциональной лабильности для большинства обследованных была характерна достаточно выраженная тревожность, проявлявшаяся вербализуемым беспокойством в ходе обследования и отдельными соматическими симптомами (дрожь в голосе, ощущение «комка в горле», тахикардия в покое).

В использованных нами модифицированных диагностических критериях УКС по [31] существенным признаком является ухудшение когнитивных функций пациента «в последнее время», т. е. прогрессирующий характер состояния. В данном исследовании мы понимали «последнее время» как «не менее чем в течение последних полугода», что позволяло различить УКС от преходящих потенциально обратимых колебаний психического тонуса и работоспособности, обусловленных изменениями соматического фона (артериальное давление, гликемия).

Фоновая соматическая и неврологическая патология у участников исследования характеризовалась следующим. Помимо СД2 у 26 (92,9 %) пациентов отмечалась гипертоническая болезнь, у 23 (82,1 %) – ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения, атеросклеротический кардиосклероз, постинфарктный кардиосклероз), у 14 (50,0 %) – хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, не исключаящие прием ривастигмина (хронический панкреатит, хронический холецистит), у 12 (42,9 %) – мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит вне обострения.

Со стороны центральной нервной системы у всех включенных пациентов неврологом выявлялась дисциркуляторная энцефалопатия II–III стадии. Со стороны периферических нервов у 9 (32,1 %) больных определялась диабетическая полинеuropатия с преобладанием расстройств чувствительности. Инфаркт миокарда в анамнезе имел место у 8 (28,6 %) пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения – у 11 (39,3 %) пациентов. Таким образом, у подавляющего большинства участников исследования имелись хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, что объясняет «сосудистую» окраску клинической картины психических расстройств.

Динамика общего балла шкалы MoCa на фоне приема ривастигмина 6 мг/сут отражена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, незначительно выраженное, но достоверное улучшение когнитивных функций пациентов было отмечено только к концу третьего месяца лечения, что соответствует существующим представлениям о закономерностях развития терапевтического эффекта ингибиторов ацетилхолинэстеразы центрального действия. Клинически к указанному сроку можно было отметить некоторую активизацию больных, снижение истощаемости, большую собранность в беседе, улучшение припоминания недавних событий. У пяти пациентов, со слов родственников, стали проявляться ранее отсутствовавшие раздражительность и эмоциональная лабильность, что также можно связать с активирующим эффектом ривастигмина.

Динамика уровня глюкозы капиллярной крови натощак на фоне приема ривастигмина 6 мг/сут отражена в табл. 2.

Как видно из представленных данных, динамика уровня глюкозы не совпадала с динамикой когнитивного функционирования – уже к концу первого месяца терапии отмечалось достоверное снижение гликемии натощак, которое в последующем сохранялось в течение всего исследования. Кроме снижения гликемии натощак можно отметить, что 9 из

Таблица 1. Динамика когнитивных функций пациентов на фоне приема ривастигмина 6 мг/сут

Дни исследования	Д0	Д28	Д56	Д84
Общий балл MoCa	21,5 ± 0,8	21,6 ± 0,9	21,8 ± 0,9	22,5 ± 1,0*

* Достоверные ($p < 0,05$) различия с Д0.

Таблица 2. Динамика гликемии натощак на фоне приема ривастигмина 6 мг/сут

Дни исследования	Д0	Д28	Д56	Д84
Глюкоза крови, ммоль/л	10,2 ± 1,3	9,3 ± 1,1*	9,1 ± 1,0*	9,4 ± 1,1*

* Достоверные ($p < 0,05$) различия с Д0.

Таблица 3. Частота побочных эффектов при приеме ривастигмина 6 мг/сут

Побочный эффект	Число пациентов	
	Абсолютное	Относительная доля, %
Боли в эпигастрии	4	14,3
Тошнота	3	10,7
Диарея	1	3,5
Одышка	1	3,5
Брадикардия (до 55 уд/мин)	1	3,5
Всего пациентов с побочными эффектами	6	21,4

28 пациентов, вопреки настояниям исследователей, снизили дозировки применявшихся ими пероральных гипогликемических средств либо отменили один из препаратов в составе комбинированной терапии. Однако это не привело к росту гликемии у данных больных.

Сведения о побочных эффектах ривастигмина, отмеченных в ходе исследования, суммированы в табл. 3.

Из представленных данных видно, что наиболее часто побочные эффекты ривастигмина отмечались со стороны желудочно-кишечного тракта. Общее число пациентов с побочными эффектами составило 21,4 % пролеченных, что находится в пределах существующих в литературе оценок (15–25 %). Необходимо отметить, что побочные эффекты имели легкую степень выраженности, во всех случаях самопроизвольно разрешились к концу первого месяца лечения и ни в одном случае не послужили причиной отказа пациента от терапии.

Обсуждение результатов

Проведенное исследование имело пилотный характер и не претендует на окончательное решение вопроса о полезности препаратов базисной терапии деменций для пациентов с УКС, сочетающимся с СД2. Его основные методические недостатки – отсутствие контрольной группы, рандомизации и малое число пациентов, что не позволяет с достаточной степенью объективности и доказательности судить, связано ли улучшение когнитивных функций и снижение гликемии с фармакологическим действием собственно ривастигмина либо с плацебо-эффектом или со спецификой течения УКС и СД2 в обследованной выборке. Тем не менее полученные данные в определенной степени подтверждают предположение о том, что назначение препарата базисной терапии деменций пациенту с СД2 и УКС может привести как к улучшению когнитивных функций, так и к положительной динамике показателей углеводного обмена. Клиническая картина УКС и ассоциированных с ними эмоционально-волевых нарушений у участников нашего исследования в традиционной отечественной систематике соответствует умеренно выраженному сосудистому психоорганическому синдрому. «Альцгей-

мероподобных» клинических картин, описанных в англоязычных работах по когнитивному снижению при СД2, нам обнаружить не удалось. В частности, в отличие от данных [15], нам не удалось отметить у обследованных больных признаков апатического симптомокомплекса – снижения уровня побуждений, уплощенности аффективных реакций. В то же время отсутствие пациентов с «альцгеймероподобной» клинической картиной в изученной нами ограниченной когорте больных не исключает их наличия в больших по объему выборках пациентов с УКС и СД2. Кроме того, «сосудистая» окраска клинической картины УКС у пациентов с СД2 не исключает как роли нейродегенерации в генезе УКС, так и риска его быстрого прогрессирования с «конверсией» в деменцию. Более того, по нашему мнению, пациенты с УКС на фоне СД2 – одна из групп высокого риска такой «конверсии», что и является одним из оснований к раннему применению препаратов базисной терапии деменций. Способность ривастигмина улучшать когнитивные функции у пациентов с различными вариантами интеллектуально-мнестических расстройств в целом хорошо известна. Так, прием ривастигмина улучшал когнитивные функции в ограниченной выборке пациентов, у которых данный УКС развился после субарахноидального кровоизлияния [40]. Согласно данным исследования InDDEx [19], длительная терапия ривастигмином способна замедлить «конверсию» УКС в деменцию альцгеймеровского типа у женщин с данным симптомокомплексом. Некоторые авторы [18, 38], напротив, считают, что способность ривастигмина замедлять «конверсию» УКС в деменцию не доказана и не рекомендуют его применение. При приеме центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы отмечалось лишь кратковременное (3–6 месяцев) улучшение когнитивных функций [38]. Таким образом, результаты нашего исследования не противоречат имеющейся информации об эффектах ривастигмина при УКС.

Публикаций, специально посвященных динамике гликемии на фоне приема ингибиторов ацетилхолинэстеразы центрального действия, в доступной отечественной и англоязычной литературе нам обнаружить не удалось, что свидетельствует об определенной новизне полученных данных. Эти результаты требуют подтверждения в дальнейших исследова-

ниях, спланированных в соответствии с принципами доказательной медицины.

Для психиатрии значительный интерес представляет еще одна сторона взаимосвязей когнитивного снижения и СД2 – влияние метаболических побочных эффектов антипсихотической фармакотерапии на выраженность симптомов нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией. По существующим литературным данным, обобщенным в обзоре [1], частота метаболического синдрома, одной из составляющих которого являются СД2 либо нарушение толерантности к глюкозе, у больных шизофренией в 2–4 раза превышает таковую в общей популяции. Заболеваемость СД2 у больных шизофренией в конце XX в. оценивалась в 14,9 % [6]. Факторы повышенного риска СД2 у больных шизофренией включают, в том числе, общие генетические детерминанты, особенности поведения, субклиническое хроническое воспаление [1]. Как подчеркивается в работе [6], повышенный риск СД2 у больных шизофренией описан в 1926 г., задолго до появления первых антипсихотиков. Тем не менее антипсихотическая фармакотерапия с использованием препаратов как второй, так и первой генерации является существенным фактором риска СД2 у больных шизофренией.

По данным российского мультицентрового эпидемиологического исследования [8], частота гипергликемии у пациентов, получавших наиболее распространенные препараты второй генерации (рисперидон, оланзапин, клозапин, кветиапин, амисульприд), составляла от 10,3 до 26,0 %, а у пациентов, принимавших препарат первой генерации галоперидол, – 28,9 %. Гиперинсулинемия отмечена у 17,8 % пациентов, получавших препараты первой генерации, и у 26,1 % пациентов, получавших препараты второй генерации (различия статистически недостоверны).

Вопросу о влиянии метаболических побочных эффектов антипсихотиков на выраженность нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией было посвящено исследование [26]. В исследовании было установлено, что больные шизофренией с признаками метаболического синдрома имеют большую выраженность нейрокогнитивного дефицита в пла-

не общего темпа психических процессов, функций внимания, рабочей памяти и способности к решению проблем, в сравнении с больными шизофренией без метаболических расстройств. В то же время назначение больным шизофренией с СД2 либо нарушением толерантности к глюкозе антидиабетического препарата пиоглитазона не снизило выраженность нейрокогнитивного дефицита [35].

Из приведенных данных можно заключить, что СД2 у больных шизофренией не только повышает риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений [7], но и увеличивает выраженность нейрокогнитивного дефицита, что затрудняет проведение реабилитационных мероприятий и ухудшает прогноз заболевания. Настороженность в отношении возможного возникновения СД2 необходима и уместна не только при назначении «атипичных» антипсихотиков, но также и при использовании «классических» препаратов, включая галоперидол. Возможности медикаментозной коррекции СД2 и вызванного им «дополнительного» когнитивного снижения у больных шизофренией требуют отдельного обсуждения, выходящего за рамки данной статьи.

Выводы

1. Умеренное когнитивное снижение у пациентов с сахарным диабетом второго типа – актуальная проблема не только психиатрии, но и здравоохранения в целом, ряд аспектов этой проблемы требует дальнейшего изучения.

2. Сочетание умеренного когнитивного снижения и сахарного диабета второго типа может быть обусловлено не только их высокой распространенностью, но и патогенетическими взаимосвязями, в том числе способностью нейродегенерации вызывать либо усугублять нарушения углеводного обмена.

3. У пациентов с умеренным когнитивным снижением, сочетающимся с сахарным диабетом второго типа, положительный эффект в отношении динамики когнитивных функций, снижения гликемии и уменьшения потребности в пероральных гипогликемических средствах оказывал центральный ингибитор холинэстеразы ривастигмин.

Список литературы

- Алфимов П.В. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 3. – С. 8–14.
- Аметов А.С., Карлова Е.В. Подходы к терапии пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, преимущества ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина и клинические аспекты его применения // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 13. – С. 853–857.
- Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – М.: ВНЦПЗ РАМН, 2007. – 258 с.
- Зуева И.Б. Когнитивные нарушения у больных с метаболическим синдромом: механизмы развития, подходы к терапии и профилактике: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2013. – 39 с.
- Захаров В.В., Сосина В.Б. Возможности антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 83–88.
- Мосолов С.Н. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
- Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–172.
- Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Шафаренко А.А. Российское мультицентровое эпидемиологическое исследование по оценке нарушений обмена глюкозы и других проявлений метаболического синдрома у больных шизофренией // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 863–884.
- Петрова М.М., Прокопенко С.В., Пронина Е.А. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с сахарным диабетом типа 2 // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 52, № 4. – С. 83–85.
- Чугунов П.А., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения // Сахарный диабет. – 2008. – Т. 38, № 1. – С. 61–68.
- Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2010. 30 с.
- Товажнянская Е.Л. Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 6–9.

13. Шишкова В., Осыченко М. Профилактика метаболических и когнитивных нарушений при ожирении и сахарном диабете типа 2 // Врач. – 2011. – № 4. – С. 31–34.
14. Blázquez E. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease // Front Endocrinol (Lausanne). – 2014. – Vol. 10, No 5. – P. 161–165.
15. Bruce D.G. Apathy in Older Patients with Type 2 Diabetes // Am J Geriatr Psychiatry. – 2014. – No 10. – P. 152.
16. Chen Z., Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies // Prog Neurobiol. – 2013. – Vol. 108, No 9. – P. 21–43.
17. Geldmacher D.S. A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease // Arch Neurol. – 2011. – Vol. 68, No 1. – P. 45–50.
18. Farlow M.R. Treatment of mild cognitive impairment (MCI) // Curr Alzheimer Res. – 2009. – Vol. 6, № 4. – P. 362–367.
19. Ferris S. Effects of gender on response to treatment with rivastigmine in mild cognitive impairment: A post hoc statistical modeling approach // Gen Med. – 2009. – Vol. 6, No 2. – P. 345–355.
20. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // Journal of Psychiatric Research. – 1975. – Vol. 12, No 3. – P. 189–198.
21. Hölscher C. First clinical data of the neuroprotective effects of nasal insulin application in patients with Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. – 2014. – Vol. 10, No 2 (Suppl. 1). – P. 33–37.
22. Hoyer S. Is sporadic Alzheimer disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis // J Neural Transm. – 1998. – Vol. 105. – P. 415–422.
23. Hoyer S. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger at lateonset sporadic Alzheimer disease (SAD) // J Neural Transm. – 2002. – Vol. 109, No 7–8. – P. 991–1002.
24. Kleinridders A. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function // Diabetes. – 2014. – Vol. 63, No 7. – P. 2232–2243.
25. Lane R.M., Darreh-Shori T. Understanding the Beneficial and Detrimental Effects of Donepezil and Rivastigmine to Improve their Therapeutic Value // J Alzheimers Dis. – 2014. – Nov 14 [Epub ahead of print].
26. Lindenmayer J.P. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia // Schizophr Res. – 2012. – Vol. 142, No 1–3. – P. 171–176.
27. Luchsinger J.A. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms // Alzheimers Dis. – 2012. – Vol. 30 (Suppl. 2). – P. 185–198.
28. Miles W.R., Root H.F. Psychological tests applied in diabetic patients // Arch Int Med. – 1922. – Vol. 30. – P. 767–770.
29. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // British Journal of Psychiatry. – 1979. – Vol. 134, No 4. – P. 382–389.
30. Nasreddine Z.S. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment // J Am Geriatr Soc. – 2005. – Vol. 53. – P. 695–699.
31. Petersen R.S., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment // Research and practice in AD. EADS-ADCS joint meeting. – 2005. – Vol. 10. – P. 24–32.
32. Ponce-Lopez T. Lithium, phenserine, memantine and pioglitazone reverse memory deficit and restore phospho-GSK3β decreased in hippocampus in intracerebroventricular streptozotocin induced memory deficit model // Brain Res. – 2011. – Vol. 1426, No 12. – P. 73–85.
33. Salkovic-Petrisic M. What have we learned from the streptozotocin-induced animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies in Alzheimer's research // J Neural Transm. – 2013. – Vol. 120, No 1. – P. 233–252.
34. Saxena G., Patro I.K., Nath C. ICV STZ induced impairment in memory and neuronal mitochondrial function: A protective role of nicotinic receptor // Behav Brain Res. – 2011. – Vol. 224, No 1. – P. 50–57.
35. Smith R.C. Effects of pioglitazone on metabolic abnormalities, psychopathology, and cognitive function in schizophrenic patients treated with antipsychotic medication: a randomized double-blind study // Schizophr Res. – 2013. – Vol. 143, No 1. – P. 18–24.
36. Sonnen J.A. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes // Arch. Neurol. – 2009. – Vol. 66. – P. 315–322.
37. Tiehuis A.M. Diabetes increases atrophy and vascular lesions on brain MRI in patients with symptomatic arterial disease // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 1600–1603.
38. Tricco A.C. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // CMAJ. – 2013. – Vol. 185, No.16. – P. 1393–1401.
39. Whitmer R.A. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 1565–1572.
40. Wong G.K. Rivastigmine for cognitive impairment after spontaneous subarachnoid haemorrhage: a pilot study // J Clin Pharm Ther. – 2009. – Vol. 34, No 6. – P. 657–663.
41. Wu W. The brain in the age of old: the hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life // Ann Neurol. – 2008. – Vol. 64. – P. 698–706.

Cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus

Polozova T. M. Shapovalov D. L.

Voronezh Regional State Mental Health Clinic, Russia, Voronezh

SUMMARY. Mild cognitive impairment (MCI) and type 2 diabetes mellitus (DM2) are two common disabling states. Neurodegeneration can be a reason for insulin resistance, as well as a consequence of insulin resistance. So, vicious circle, resulting in progression of cognitive impairment, forms. The aim of this study was to estimate influence of ant-dement drug rivastigmine on cognitive functioning and glycaemia in patients with MCI co morbid to DM2. 28 outpatients, aged 55–72 (m. – 9, f. – 19), were included to the pilot, open-label, non-comparative study, lasting 3 months. The initial dose of rivastigmine was 1,5 mg/d, with the consequent titration to 6 mg/d. The total score of MoCa scale statistically significantly increased from 21,5 ± 0,8 at DO to 22,5 ± 1,0 at the end of the study. Glycaemia statistically significantly decreased from 10,2 ± 1,3 mmol/l at DO to 9,4 ± 1,1 mmol/l, from the 1st month of the study. 9 from 28 patients also decreased dosage and/or number of oral hypoglycemic drugs.

KEY WORDS: cognitive impairment, diabetes mellitus.

CONTACTS: orgmopnd@rambler.ru

Корректоры нейролептической экстрапирамидной симптоматики и когнитивные расстройства при шизофрении

Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В.

Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра психиатрии и наркологии

РЕЗЮМЕ: В статье рассматривается проблема применения корректоров экстрапирамидных побочных эффектов нейролептической терапии – антихолинергических препаратов – и их влияние на когнитивное функционирование пациентов. Приводится обзор литературы, посвященной последствиям отмены корректоров. Представлены результаты собственного исследования когнитивного функционирования у 31 больного параноидной шизофренией (F20.0) и влияния применения тригексифенидила на когнитивные функции. У больных параноидной шизофренией выявлены нарушения зрительно-моторной кратко- и долговременной памяти, снижение исполнительских способностей и парамнестические расстройства. Наличие экстрапирамидной симптоматики (ЭПС) ухудшает отдельные показатели когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией, что обуславливает необходимость их коррекции с помощью тригексифенидила. Делается заключение о целесообразности преимущественного применения антипсихотиков второго поколения и купирования ЭПС кратким курсом корректора с переходом к приему антипсихотика с лучшей переносимостью у данного пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, когнитивные расстройства, корректоры, экстрапирамидная симптоматика.

КОНТАКТ: petrova_nn@mail.ru

Известно, что при применении антипсихотиков первого поколения (АПП) развитие экстрапирамидной симптоматики (ЭПС) наблюдается более чем в 60 % случаев вследствие блокады дофаминергической нейротрансмиссии в нигростриальной системе [1, 2]. ЭПС снижает качество жизни пациентов, их трудовую и социальную активность, приводит к когнитивным нарушениям – как моторным, так и связанным с восприятием и переработкой информации [3–6]. Исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии показали, что эффективность антипсихотиков обеспечивается при условии блокады 60...80 % дофаминергических рецепторов 2-го типа («терапевтическое окно») и что их блокада свыше 80 % приводит к повышенному риску ЭПС [7–10]. Меньший риск ЭПС при применении некоторых современных антипсихотиков (клозапина, оланзапина, zipрасидона) может отражать их большее сродство к серотониновым рецепторам 2А-типа по сравнению с D2-рецепторами [11, 12].

Антихолинергические средства (АС), применяемые для купирования ЭПС, вызванных нейролептиками, сами имеют такие нежелательные эффекты, как сухость во рту, ксерофтальмия, нарушение зрения, задержка мочеиспускания, запоры, покраснение кожи, половая дисфункция и когнитивные нарушения, могут вызывать эйфорию и психозы. Соглашение медицинского сообщества (консенсус ВОЗ) не рекомендует применять корректоры с целью профилактики ЭПС [13].

АПП вызывают повышение активности холинергических интернейронов в полосатом теле, что коррелирует с развитием ЭПС. При их длительном приеме холинергическая передача становится ниже изначального уровня, что соответствует появлению поздней дискинезии [14]. Это объясняет то, что применение АС в первое время снижает ЭПС, вызванную приемом антипсихотиков, но эффективность корректоров исчезает при развитии поздней дискинезии.

Открыт вопрос о том, как АС влияют на когнитивные функции пациентов, поскольку холинергические интернейроны полосатого тела, активность которых снижают корректоры, участвуют в обеспечении долговременной потенциации (и, тем самым, процессов синаптической пластичности, приспособления и обучения) и играют важную роль в процедурной памяти [15].

Отмечено, что ЭПС, развивающиеся при приеме АПП, значительно нарушают нейрокогнитивные функции [16, 17]. В то же время прием АС в качестве корректоров нейролептических ЭПС ухудшает когнитивное функционирование, в том числе кратковременную память и обучаемость [16–26]. Сравнение влияния сочетанной терапии галоперидолом с АС и антипсихотиков второго поколения (АВП) на когнитивное функционирование пациентов с шизофренией показало значимое преимущество последних лишь по отношению к высоким дозам галоперидола (в среднем 27 мг/сут) [27]. Отчетливых преимуществ АВП в отношении когнитивных функций по сравнению с более низкими (5,0...5,5 мг) дозами галоперидола найдено не было [28–30]. По-видимому, когнитивный дефицит, обусловленный шизофреническим процессом, имеет более существенное значение, чем различия в выраженности когнитивных нарушений, связанные с применением антипсихотиков разных классов [29].

Рекомендовано избегать длительного применения АС, а их отмена может привести к уменьшению симптомов поздней дискинезии и улучшению когнитивного функционирования больных [31]. Отмечена обратимость негативного влияния тригексифенидила на когнитивные функции [32].

В литературе имеются исследования различных АС, применяемых для коррекции нейролептических ЭПС. Бипериден по сравнению с тригексифенидилом вызывает меньше периферических антихолинергических побочных эффектов [33], а также

расстройств памяти и внимания [34]. У пациентов, принимавших гликопирролат, показатели MMSE остались неизменными, а у больных, получавших бипериден, значительно снизились [35]. Отмена биперидена сопровождалась улучшением показателей внимания, скорости обработки информации, качества жизни и общего балла PANSS [36]. Обнаружено, что по сравнению с АС когнитивные функции у здоровых и больных шизофренией при лечении амантадином сохраняются более длительно [37]. В целом, хотя АС и не меняют специфическую фармакологическую активность антипсихотика в плазме [38], они сами обладают побочными эффектами [39]. Предпочтение рекомендуют отдавать АВП, реже вызывающим ЭПС, сопровождающуюся нарушением когнитивного функционирования больных [3, 40, 41].

В задачи настоящего исследования входило изучение особенностей когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией и анализ влияния применения тригексифенидила на когнитивные функции.

Материал и методы

Был обследован 31 больной параноидной шизофренией (F20.0 по МКБ-10) (средний возраст составил $28,14 \pm 6,37$ лет), из них 32,3 % пациентов были женского пола. Возраст начала заболевания составил $23,75 \pm 7,43$ лет, в анамнезе имелось от 1 до 5 госпитализаций. Все больные имели законченное среднее образование, причем 8 имели высшее, а 11 – среднее специальное образование.

Критериями включения были: диагноз – параноидная шизофрения (F20.0 по МКБ-10), возраст от 18 до 55 лет, наличие образования не ниже среднего уровня. Критериями исключения явилось наличие органического поражения головного мозга и/или зависимости от психоактивных веществ.

Наиболее часто пациенты получали комбинированную терапию антипсихотиками: из АПП назначался галоперидол (в дозе 10...30 мг/сут), а среди АВП преобладал прием клозапина (50...300 мг/сут) и рисперидона (4...6 мг/сут). 23 пациента (74,2 %) получали АС (тригексифенидил в дозе 2...6 мг/сут).

Исследование когнитивных функций осуществлялось на этапе становления лекарственной ремиссии с помощью методики «Комплексная фигура Рея – Остеррита» [34]. Для интерпретации результатов использовалась Бостонская система качественной оценки «Фигуры Рея». Ее суммарные показатели дают возможность оценить зрительную память, зрительно-конструктивные способности, исполнительские функции.

Первичные данные были обработаны с помощью статистических методов: программа Microsoft Excel 2007, пакет статистических программ SPSS («Statistical Package for the Social Sciences»), версия 20.0. Используются методы описательной статистики для оценки различий между независимыми выборками – U-критерий Манна – Уитни (U), критерий Краскала– Уоллиса (достоверными было принято считать данные при $p \leq 0,05$).

Результаты

У обследованных пациентов было обнаружено снижение кратковременной и долговременной зрительно-моторной памяти: суммарная оценка наличия и точности элементов фигуры в задаче немедленного воспроизведения составила $30,62 \pm 13,63$ балла (при норме от 40 баллов и максимуме в 100 баллов) и $27,81 \pm 14,07$ баллов при отставленном воспоминании. Данное снижение происходило преимущественно за счет показателей «Наличие образующих элементов» ($32,19 \pm 39,60$ и $35,86 \pm 42,25$ баллов на втором и третьем этапе) и «Наличие кластеров» (второстепенных элементов) ($23,48 \pm 26,34$ и $21,76 \pm 27,19$ баллов), а также снижения точности воспроизведения кластеров ($36,52 \pm 36,32$ и $25,81 \pm 30,78$ баллов).

Следует отметить, что динамика показателей зрительно-конструктивной памяти была хуже на этапе немедленного воспроизведения: больные «сохранили» информацию на $32,76 \pm 14,36$ из 100 баллов, что ниже нормы, а на этапе отставленного воспроизведения, отражающего долговременную память, объем сохранения составил $47,14 \pm 17,57$ баллов.

Показатель «Организация», отражающий способность к планированию, выбору и контролю последовательности действий, логику, стиль когнитивной деятельности в виде фрагментарного или целостного характера ее регуляции, находился на границе нормы: $40,86 \pm 13,07$ балла. Планирование было существенно нарушено лишь у четырех больных из обследованной группы и в среднем составило $50,43 \pm 29,22$ баллов.

Значимые, множественные нефабуляторные дополнения возникали уже при немедленном воспроизведении у 41,9 % пациентов и присутствовали в рисунках 58,1 % больных на этапе отставленного воспроизведения.

На этапе копирования у части пациентов прослеживалось излишнее увеличение размеров фигуры, что связывают с нарушениями планирования, повышенной импульсивностью: вертикального – 32,3 %, горизонтального – 51,6 % случаев.

У всех пациентов, не получавших корректор, показатель аккуратности находился в пределах нормы ($p = 0,042$). Из 23 больных, принимавших тригексифенидил, у 8 (34,8 %) аккуратность была снижена, что могло быть связано с наличием не до конца купированного тремора либо недостатка мотивации к выполнению задания.

Редукция размеров рисунка при немедленном воспроизведении статистически значимо чаще ($p = 0,042$) встречалась у не принимавших корректор пациентов (у половины пациентов рисунок был сильно уменьшен, средний показатель составил $50,17 \pm 54,59$ балла), в то время как в группе больных, получавших тригексифенидил, лишь у 3 из 23 были отмечены такие нарушения ($87,73 \pm 32,37$ баллов). Уменьшение размеров фигуры связывают с поражением базального ганглия или наличием лекарственного паркинсонизма [42]. Это, вероятно, свидетельствует о том, что у части больных группы сравнения имелась не диагностированная ЭПС.

Обсуждение

Проведенное нами исследование было пилотным, его дизайн не предполагал рандомизации и наличия сопоставимых по клинико-демографическим показателям групп сравнения. Это не позволяет оценивать результаты исследования с точки зрения доказательной медицины. Полученные данные требуют уточнения в дальнейшем методологически строго спланированном исследовании. Тем не менее результаты настоящего исследования представляются заслуживающими внимания, поскольку вносят определенный вклад в понимание когнитивного дефицита у больных параноидной шизофренией и могут способствовать индивидуализации и повышению эффективности лечения. Продемонстрированы нарушения зрительно-моторной кратко- и долговременной памяти,

снижение исполнительских способностей и паранестические расстройства у больных параноидной шизофренией и осуществлен анализ структуры этих расстройств. Впервые с помощью методики «Комплексная фигура Рея – Остеррита» с использованием Бостонской системы качественной оценки «Фигуры Рея» исследованы когнитивные функции больных в зависимости от наличия ЭПС и применения АС. Показано, что наличие ЭПС ухудшает отдельные показатели когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией. Обобщая данные литературы и нашего исследования, можно сделать заключение о целесообразности более широкого применения при лечении шизофрении антипсихотиков новой генерации, а при возникновении ЭПС купировать ее кратким курсом АС с переходом к приему антипсихотика с лучшей переносимостью.

Список литературы

1. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
2. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств / пер. с англ. под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2006. – 415 с.
3. Kim J.H., Byun H.J. Non-motor cognitive-perceptual dysfunction associated with drug-induced parkinsonism // *Hum Psychopharmacol.* – 2009. – No. 24 (2). – P. 129–133.
4. Kim J.H., Kim S.Y., Byun H.J. Subjective cognitive dysfunction associated with drug-induced parkinsonism in schizophrenia // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2008. – No 14 (3). – P. 239–242.
5. Ветохина Т.Н., Федорова Н.В., Воронина Е.Ф. Особенности клинических проявлений и течения нейролептического паркинсонизма и подходы к его коррекции // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2006. – Т. 8. – № 1. – С. 34–39.
6. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения: клиническое руководство / пер. с англ. под общ. ред. С.Н. Мосолова. – М., 2008. – 192 с.
7. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004. – С. 14–49.
8. Farde L., Nordstrom A.L., Wiesael F.A., Pauli S., Halldin C., Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects // *Arch Gen. Psychiatry.* – 1992. – No 49. – P. 538–544.
9. Kapur S., Zipursky R., Jones C., Remington G., Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2000. – No 157. – P. 514–520.
10. Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Brain dopamine receptors: a primer on their current status, basic and clinical // *Harv Rev Psychiatry.* – 1996. – No 3. – P. 301–325.
11. Roth B.L., Meltzer H.Y. The role of serotonin in schizophrenia. In: Bloom F.E., Kupfer D.J., eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress.* – New York: Raven Press. – 1995. – P. 1215–1227.
12. Meltzer H.Y. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs // *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress* / K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, C. Nemeroff, editors. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. – P. 819–833.
13. World Health Organization. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. A consensus statement // *Br J Psychiatry.* – 1990. – No 156. – P. 412.
14. Miller R., Chouinard G. Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia // *Biol Psychiatry.* – 1993. – No 34 (10). – P. 713–738.
15. Kitabatake Y., Hikida T., Watanabe D., Pastan I., Nakanishi S. Impairment of reward-related learning by cholinergic cell ablation in the striatum // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2003. – No 100 (13). – P. 7965–7970.
16. Kane J.M. Management issues in schizophrenia. – London: Martin Dunitz Ltd., 2000. – 86 p.
17. McGurk S.R. The central cholinergic system and cognitive dysfunction in schizophrenia // McGurk S.R., Powchik P. *Cognition in Schizophrenia* / Ed. by T. Sharma, Ph. Harvey. – New York: Oxford University Press, 2000. – P. 266–285.
18. Patamianos G., Kelleth J.M. Anticholinergic drugs and memory: the effects of benzhexol on memory in a group of geriatric patients // *Br J Psychiatry.* – 1982. – No 140. – P. 470–472.
19. Green M.F. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? // *Am J Psychiat.* – 1997. – Vol. 154. – P. 799–804.
20. Аведисова А.С., Вериги Н.Н. Шизофрения и когнитивный дефицит // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 202–204.
21. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
22. Galletly C.A., Field C.D. Learning and memory impairment with benzhexol // *Aust N Z J Psychiatry.* – 1987. – No 21 (4). – P. 612–614.
23. Seidman L.J., Peppel J.R., Faraone S.V., Kremen W.S., Green A.I., Brown W.A., Tsuang M.T. Neuropsychological performance in chronic schizophrenia in response to neuroleptic dose reduction // *Biol Psychiatry.* – 1993. – No 33 (8–9). – P. 575–584.
24. Spohn H.E., Strauss M.E., 1989 Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia // *J Abnorm Psychol.* – 1989. – No 98 (4). – P. 367–380.
25. Strauss M.E., Reynolds K.S., Jayaram G., Tune L.E. Effects of anticholinergic medication on memory in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1990. – No 3 (2). – P. 127–129.
26. Tune L.E., Strauss M.E., Lew M.F., Breitlinger E., Coyle J.T. Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients // *Am J Psychiatry.* – 1982. – No 139 (11). – P. 1460–1462.
27. Harvey P.D., Keefe R.S.E. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment // *Am J Psychiatry.* – 2001. – No 158. – P. 176–184.
28. Bilder R.M., Goldman R.S., Volavka J., Czobor P., Hoptman M., Sheitman B., et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am J Psychiatry.* – 2002. – No 159. – P. 1018–1028.
29. Keefe R.S., Seidman L.J., Christensen B.K., Hamer R.M., Sharma T., Sitskoorn M.M., et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol // *Am J Psychiatry.* – 2004. – No 161. – P. 985–995.
30. Green M.F., Marder S.R., Glynn S.M., McGurk S.R., Wirshing W.C., Wirshing D.A. et al. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone // *Biol Psychiatry.* – 2002. – No 51. – P. 972–978.
31. Desmarais J.E., Beauclair L., Margolese H.C. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? // *J Psychopharmacol.* – 2012. – No 26 (9). – P. 1167–1174.
32. Kajimura N., Mizuki Y., Kai S., Suetsugu M., Yamada M., Okuma T. Memory and cognitive impairments in a case of long-term trihexyphenidyl abuse // *Pharmacopsychiatry.* – 1993. – No 26 (2). – P. 59–62.
33. Avissar S., Schreiber G. Muscarinic receptor subclassification and G-proteins: significance for lithium action in affective disorders and for the treatment of extrapyramidal side effects of neuroleptics // *Biolog Psychiat.* – 1989. – No 26. – P. 113–130.
34. Аведисова А.С., Бородин В.И., Чахава В.О. Акинетон или Циклодол? Научно обоснованный выбор // *Рос. психiatr. журн.* – 1998. – № 6. – С. 4–7.
35. Liang C.S., Ho P.S., Shen L.J., Lee W.K., Yang F.W., Chiang K.T. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study // *Schizophr Res.* – 2010. – No 119 (1–3). – P. 138–144.

36. Ogino S., Miyamoto S., Tenjin T., Kitajima R., Ojima K., Miyake N., Funamoto Y., Arai J., Tsukahara S., Ito Y., Tadokoro M., Anai K., Tatsunami S., Kubota H., Kaneda Y., Yamaguchi N. Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* – 2011. – No 35 (1). – P. 78–83.
37. McEvoy J.P. A double-blind crossover comparison of antiparkinsonian drug therapy: amantadine versus anticholinergics in 90 normal volunteers, with an emphasis on differential effects on memory function // *J Clin Psychiatry.* – 1987. – No 48 (suppl. 9). – P. 20–23.
38. Hitri A., Craft R.B., Sethi R., Sinha D. Drug levels and antiparkinsonian drugs in neuroleptic-treated schizophrenic patients // *Clin Neuropharmacol.* – 1987. – No 10 (3). – P. 261–271.
39. Pullen G.P., Best N.R., Maguire J.: Anticholinergic drug use – A common problem? // *Br Med J.* – 1984. – No 289. – P. 612–613.
40. Krausz M., Moritz S.H., Naber D., Lambert M., Andresen B. Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms are accompanied by cognitive dysfunction in schizophrenia // *Eur Psychiatry.* – 1999. – No 14 (2). – P. 84–88.
41. Hasan A., Falkai P., Möller H.J., et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. // *The world journal of biological psychiatry.* – 2013. – Vol. 14, No 1. P. 2–44.
42. Вассерман Л.И., Чередникова Т.В. Психологическая диагностика нейрокогнитивного дефицита: стандартизация и апробация методики «Комплексная фигура Рея – Остеррита»: методические рекомендации. – СПб., 2011. – 68 с.

Correctors of extrapyramidal symptoms and cognitive disorders in schizophrenia: problems and solutions

Petrova N.N., Dorofeikova M.V.

SUMMARY. This review addresses the problem of the use of anticholinergic drugs and their effects on the cognitive functioning of patients. It provides an overview of the literature on the effects of discontinuation of these drugs. The results of our own research on cognitive functioning of 31 patients with paranoid schizophrenia (F20.0) and the impact of the use of trihexyphenidyl on cognitive function are presented. Patients with paranoid schizophrenia showed impaired visual-motor short- and long-term memory and executive functioning. The presence of EPS leads to certain impaired cognitive functions in patients with paranoid schizophrenia, which causes the necessity of their correction with anticholinergic drugs. It is possible to draw a conclusion about the advisability of preferential prescription of second generation antipsychotics and short courses of anticholinergic drugs with the transition to antipsychotics with better tolerability.

KEY WORDS: schizophrenia, cognitive deficit, correctors, extrapyramidal symptoms.

CONTACTS: petrova_nn@mail.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: ekostukova@gmail.com					



Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства

Мосолов С.Н., Алфимов П.В.

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

РЕЗЮМЕ: В настоящей публикации дано описание алгоритма биологической терапии генерализованного тревожного расстройства. Алгоритм представлен в виде схемы пошагового выбора терапевтических вмешательств, категории доказательности эффективности которых и уровень рекомендации оценивались в соответствии с принципами доказательной медицины. При составлении алгоритма использовались последние данные отечественной и зарубежной литературы (систематические обзоры, мета-анализы) и современные клинические рекомендации международных экспертных групп. Алгоритм снабжен текстовыми пояснениями и пошаговыми комментариями. Приведен список используемых источников и рекомендуемой литературы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генерализованное тревожное расстройство, алгоритм, фармакотерапия.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Категории доказательности

А. Доказательства получены на основе хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с воспроизводимыми результатами. Получено подтверждение в мета-анализах.

В. Доказательства получены на основе ограниченного числа РКИ с неоднородными результатами и (или) несовершенством методологии и (или) недостаточным количеством пациентов.

С. Доказательства получены преимущественно на основе открытых нерандомизированных исследований или на основе РКИ с противоречивыми результатами. Опубликованы сведения об успешном клиническом применении.

Д. Достоверных доказательств эффективности в настоящее время не получено. Рекомендации к применению основаны только на консенсусе экспертов.

Сокращения и условные обозначения

- АД – антидепрессанты
- ГТР – генерализованное тревожное расстройство
- ПАВ – психоактивные вещества
- РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
- ТЦА – трициклические антидепрессанты
- ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

Введение

Настоящая публикация представляет собой краткий обзор фармакотерапии ГТР с предложением соответствующего пошагового алгоритма. При его составлении использовались данные литературы (систематические обзоры, мета-анализы) и клинические рекомендации международных экспертных групп (в частности, Всемирной федерации обществ

биологической психиатрии – WFSBP).

Общие замечания

Из всего спектра тревожных расстройств именно ГТР является наименее понятным для отечественных клиницистов. Это связано с тем, что симптоматика ГТР воспринимается прежде всего как синдром, который может развиваться в рамках различных нозологических координат: невротозов, психогенных реакций, декомпенсаций акцентуаций характера, психопатий тревожно-мнительного типа, аффективных психозов, невротоподобной шизофрении и т. д. Важность правильного установления диагноза ГТР и индивидуального решения вопроса о начале фармакотерапии подчеркивает высокая распространенность субклинических форм ГТР и высокая коморбидность с другими тревожными расстройствами, рекуррентной депрессией, злоупотреблением ПАВ, соматическими заболеваниями и другими патологическими нарушениями. Диагностические критерии ГТР в классификациях DSM-IV и МКБ-10 менее четкие, чем, например, у панического расстройства или ОКР, и скорее построены по принципу исключения. Тем не менее именно на эти критерии следует опираться при формализованной диагностике и подборе терапии, поскольку все приведенные ниже доказательства терапевтических вмешательств основаны на РКИ, в которых критерии отбора больных жестко определялись современными диагностическими операциональными критериями.

Симптоматика ГТР имеет черты диффузной (генерализованной) тревоги средней или слабой интенсивности, для которой характерно неопределенное беспокойство, постоянное во времени. В этом состоит его основное отличие от панического расстройства, при котором возникают пароксизмы тревожного аффекта чрезмерной интенсивности. Не менее сложно по современным диагностическим критериям различить ГТР и депрессию, особенно если у больного одновременно имеются симптомы дисфории и беспокойства. Единственным дифференцирующим критерием у таких больных часто является лишь длительность существования сим-

птоматики – 6 месяцев для ГТР и 2 недели для депрессивного эпизода. Развитие депрессии при ГТР по разным данным наблюдается у 50–80 % больных и значительно осложняет течение и прогноз заболевания как в социальном, так и в медицинском плане. Такие больные в 2 раза чаще обращаются к врачу, чаще госпитализируются, у них выше уровень суицидов, хуже эффективность терапии. Депрессия обычно развивается на фоне уже существующего ГТР и может либо полностью перекрывать его симптоматику, либо выступать в роли смешанного тревожно-депрессивного синдрома, в рамках которого бывает крайне затруднительно выделить ведущий аффект. Отсутствуют также четкие границы ГТР с тревожной депрессией, дистимией, неврастенией и личностными расстройствами с тревожными чертами. Более чем у половины больных ГТР развивается в детском и подростковом возрасте, хотя заболевание может манифестировать и после 30 лет. При этом первичная диагностика ГТР, как правило, задерживается на несколько лет. Больные долгое время безуспешно лечатся от бессонницы, головных болей напряжения, синдрома усталости, астении, вегетативных нарушений и т. д. Течение, как правило, носит хронический флюктуирующий характер с эксацербацией в стрессовые периоды жизни. Среди заболевших преобладают женщины (около 60–70 %), уровень социальной дезадаптации при ГТР сопоставим с таковым при рекуррентной депрессии.

Основная терапевтическая стратегия ГТР в настоящее время включает в себя комбинацию фармакотерапии и психотерапии. Методами, признанными эффективными в лечении ГТР, в настоящее время считаются антидепрессанты (СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА), бензодиазепиновые транквилизаторы, прегабалин, когнитивно-поведенческая терапия, различные методы релаксации (например, модификации аутотренинга). Эффективность когнитивно-поведенческой терапии показана как при краткосрочной терапии, так и при ее длительном проведении. Последний вариант является одним из наиболее мощных методов, препятствующих возникновению рецидивов тревожной симптоматики. Настоящий алгоритм касается только анализа фармакологических методов лечения. Помимо уровня доказательности эффективности вмешательства при выборе терапии следует также учитывать эффективность того или иного препарата в предшествующих обострениях, наличие коморбидных расстройств (прежде всего депрессии и злоупотребления ПАВ), соматическую патологию, вероятные лекарственные взаимодействия, возможность наступления беременности и другие индивидуальные факторы.

ГТР является хроническим заболеванием и требует долгосрочного лечения. У многих пациентов ГТР имеет флюктуирующее течение. Редукция тревожной симптоматики часто не означает наступления стойкой ремиссии и не всегда совпадает с исчезновением депрессивной симптоматики. На основании результатов нескольких РКИ, показавших эффективность противорецидивной фармакотерапии при ГТР, в настоящее время рекомендуется терапия продол-

жительностью не менее 12 месяцев. Эсциталопрам, пароксетин, венлафаксин, дулоксетин и прегабалин были существенно эффективнее при профилактике рецидивов по сравнению с плацебо. Бензодиазепины следует использовать для долгосрочного лечения только в случае, если все другие препараты или психотерапевтическое вмешательство не дали положительного результата.

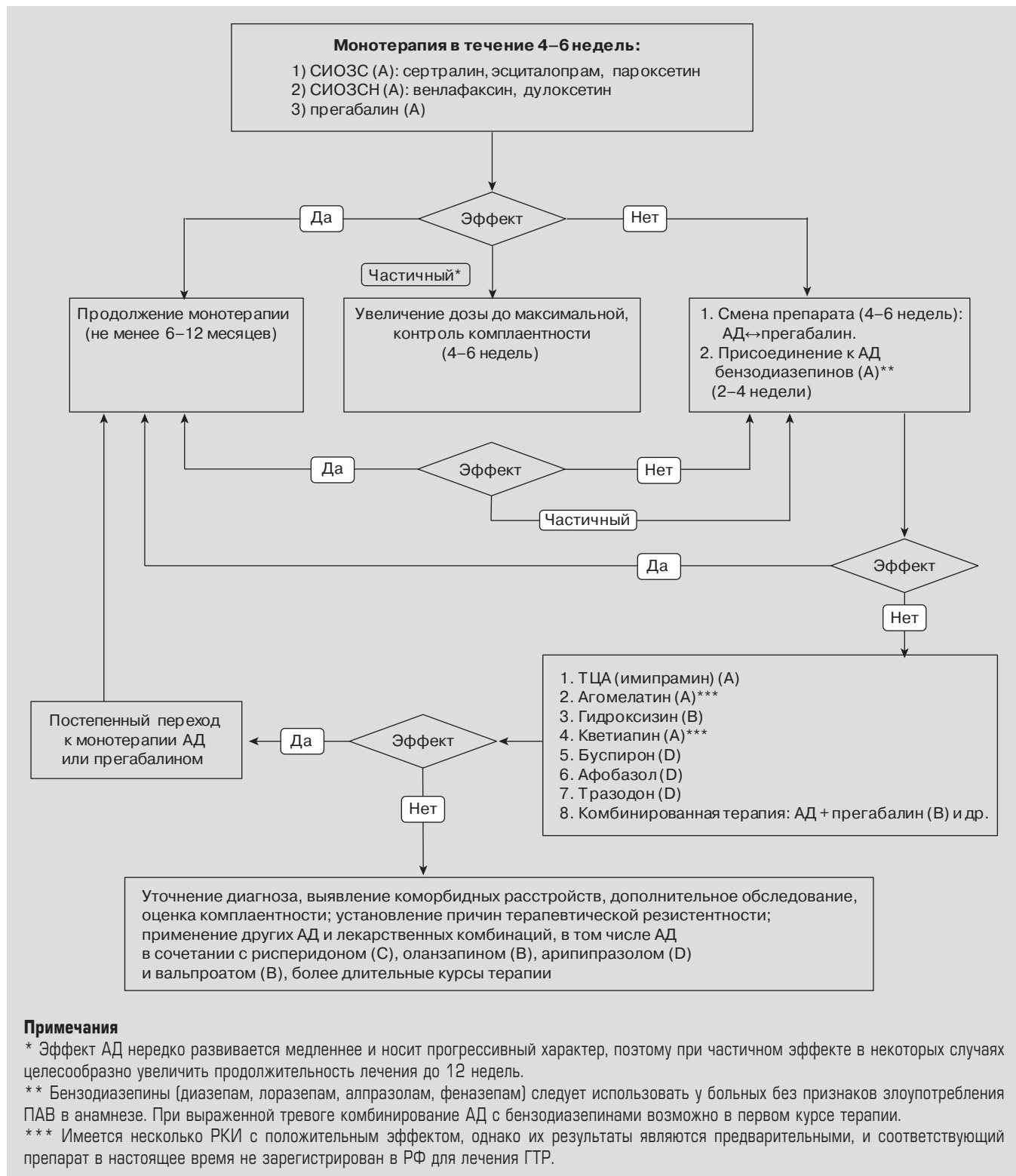
Алгоритм биологической терапии ГТР

После установления диагноза в качестве первого курса терапии в течение 4–6 недель обычно рекомендуют проводить монотерапию либо СИОЗС (сертралин, эсциталопрам, пароксетин), либо СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин), либо принимать прегабалин (см. рисунок).

Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства

СИОЗС и СИОЗСН являются препаратами первого выбора для лечения ГТР, независимо от наличия или отсутствия коморбидной депрессии. Среди СИОЗС убедительные данные, полученные на основании нескольких РКИ, имеются в отношении сертралина (50–200 мг/сут), эсциталопрама (10–20 мг/сут) и пароксетина (20–40 мг/сут). Монотерапия этими препаратами обычно начинается с минимальных дозировок и постепенно титруется до терапевтических. Анксиолитический эффект развивается индивидуально в течение 2–8 недель. В некоторых случаях при наличии частичного эффекта курс терапии целесообразно продолжить в течение 12 недель. В первые недели лечения необходимо тщательное наблюдение за состоянием больного, поскольку возможно временное усиление тревожной симптоматики, в том числе провокация суицидальных мыслей и тенденций при коморбидной депрессивной симптоматике, особенно у детей и подростков. Среди СИОЗСН убедительные данные имеются в отношении венлафаксина (75–225 мг/сут) и дулоксетина (60–120 мг/сут). Поскольку эти препараты обладают более широким механизмом действия и имеют несколько худшую по сравнению с СИОЗС переносимость, они обычно применяются при неэффективности СИОЗС. Также как и последние, они могут вызывать временное обострение тревоги в первые недели лечения.

Препаратом первой линии выбора при терапии ГТР является также прегабалин (150–600 мг/сут), действие которого по сравнению с антидепрессантами развивается уже на первой неделе терапии. При эффективности первого курса терапию этим же препаратом следует продолжить еще в течение 6–12 месяцев. Если при применении антидепрессантов наблюдается частичный эффект, то в некоторых случаях курс терапии необходимо продлить до 12 недель. Дело в том, что действие СИОЗС развивается посте-



ленно и эффективность может прогрессивно увеличиваться через 8–12 недель терапии.

При отсутствии эффекта следует рассмотреть вопрос смены препарата. Неэффективный антидепрессант обычно заменяют на прегабалин, а при неэффективности или непереносимости прегабалина переходят на терапию СИОЗС или СИОЗСН. При выраженной некупирующейся тревоге к терапии можно добавить бензодиазепины: диазепам (5–15 мг/сут), лоразепам (2–8 мг/сут), алпразолам (0,5–4 мг/сут),

феназепам (0,5–2 мг/сут). Обычно бензодиазепины временно (на 2–4 недели) присоединяют к антидепрессантам, чтобы облегчить состояние больного на инициальном этапе терапии. Вследствие возможности развития зависимости бензодиазепины не следует использовать для поддержания эффекта и у больных с признаками злоупотребления ПАВ в анамнезе. В случае достижения эффекта желательно постепенно перейти к монотерапии, которую необходимо продолжать в течение 6–12 месяцев. При неэффек-

тивности второго курса возможен переход к монотерапии новыми препаратами, в том числе имипрамином (100–200 мг/сут), агомелатином (25–50 мг/сут) или кветиапином (50–300 мг/сут). Нужно учитывать, что эти препараты пока не зарегистрированы для лечения ГТР. Другая опция у резистентных к терапии больных состоит в комбинировании различных антидепрессантов с прегабалином, при этом используются полные дозы препаратов. Небензодиазепиновые транквилизаторы – буспирон (15–60 мг/сут), гидроксизин (37,5–75 мг/сут), афобазол (30–60 мг/сут) или трициклический антидепрессант – тразодон (150 мг/сут) также могут рассматриваться в качестве дополнительной опции терапии. Обычно эти препараты присоединяют к недостаточно эффективной терапии антидепрессантами или при замене бензодиазепинов.

При достижении эффекта больного по возможности постепенно переводят на монотерапию, которую продолжают еще в течение 6–12 месяцев. В случае отсутствия эффекта необходимо прежде всего попытаться установить причины терапевтической резистентности: уточнить диагноз, исключить коморбидные расстройства, включая соматические заболевания (при их наличии необходимо наладить их адекватную терапию), проверить комплаентность больного, провести дополнительные обследования. В терапевтическом плане на этом этапе можно использовать другие лекарственные комбинации, в том числе антидепрессантов в сочетании с атипичными антипсихотиками (рисперидоном, оланзапином, арипипразолом) или вальпроатом натрия,

а также более длительные курсы терапии, включая небольшие дозы транквилизаторов. Сравнительные особенности клинического действия отдельных препаратов при ГТР, их преимущества и недостатки, а также предосторожности применения представлены в таблице.

Распространенные ошибки:

- монотерапия бензодиазепинами;
- применение бензодиазепинов более 1 месяца;
- позднее выявление и отсутствие адекватной терапии коморбидных психических и соматических расстройств;
 - отмена терапии антидепрессантами при усилении тревоги на инициальном этапе терапии;
 - преждевременная отмена эффективной терапии врачом или пациентом по причине недостаточной комплаентности;
 - отсутствие регулярного контроля за психическим (прежде всего скрининг развития депрессии и суицидальных мыслей) и соматическим (скрининг развития побочных эффектов терапии) состоянием больного;
 - недостаточная длительность применения антидепрессантов и/или использование субоптимальных дозировок;
 - отсутствие или неадекватная психотерапия и психообразование;
 - применение седативных антипсихотиков или антидепрессантов;
 - применение нескольких антидепрессантов, усиливающих серотонинергическую активность (высокая вероятность развития серотонинового синдрома).

Таблица. Особенности клинического эффекта различных препаратов при ГТР

Препараты	Бензодиазепины	Антидепрессанты	Прегабалин	Буспирон	Кветиапин	Гидроксизин	Агомелатин
Начало эффекта	1–3 дня	3–6 недель	5–7 дней	3 недели	1–3 дня	1–3 дня	1–2 недели
Психическая тревога	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++
Соматическая тревога	++++	+	+++	+	++	+	+++
Бессонница	++++	+	+++	+	++++	++++	+++
Депрессия	+	++++	++	+	++	+	+++
Особенности действия и предосторожности применения	Возможность развития зависимости, седации, тихифилаксии и синдрома отмены. Поведенческая токсичность. Длительность курса ограничена (2–4 недели). С осторожностью у больных с легочными заболеваниями	Возможность обострения тревоги в первые недели терапии. Синдром отмены при приеме пароксетина. Холинолитические и адренолитические побочные эффекты, синдром отмены при приеме имипрамина. Титрация дозы, тошнота, сексуальные дисфункции при СИОЗС. Колебания сосудистого тонуса и гепатотоксичность при СИОЗСН	Седация, головокружения, атаксия в первые дни применения, повышение веса, не метаболизируется в печени, редкие лекарственные взаимодействия	Тошнота, слабое анксиолитическое действие	Седация в первые недели применения	Седация, увеличение веса	Контроль трансаминаз

Список литературы

1. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2004.
2. Барлоу Д. Клиническое руководство по психическим расстройствам. – СПб.: Питер, 2010.
3. Городничев А.В. Современные тенденции в терапии тревожных расстройств: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике), М., 2012. – С. 669–702.
4. Международная классификация болезней. Классификация психических и поведенческих расстройств. 10-й пересмотр. // ВОЗ. – СПб.: АДИС, 1994. – 303 с.
5. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов // Медицинское информационное агентство. – СПб.: 1995. – 566 с.
6. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: Бино, 2002. – 622 с.
7. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. – М.: Артинфо Паблшинг, 2007. – 63 с.
8. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
9. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России. – Изд. 2-е, испр. и перераб. / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2004.
10. Тиганов А.С. Руководство по психиатрии: в 2 т. – М.: Медицина, 1999.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
12. Allgulander C., Bandelow B., Hollander E. et al. WCA-recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder // CNS Spectrums. – 2003. – Vol. 8. – P. 53–61.
13. Andrews G. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia // Aust NZ J Psychiatry. – 2003. – Vol. 37. – P. 641–656.
14. Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J. et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology // J Psychopharmacol. – 2014. – Vol. 28, No 5. – P. 403–439.
15. Baldwin D.S., Ajel K., Masdrakis V.G. et al. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2013. – Vol. 9. – P. 883–892.
16. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress // World J Biol Psychiatry. – 2008. – Vol. 9, No 4. – P. 248–312.
17. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders // Can J Psychiatry. – 2006. – Vol. 51. – P. 9–91.
18. Cassano G.B., Baldini Rossi N., Pini S. Psychopharmacology of anxiety disorders // Dialogues Clin Neurosci. – 2002. – Vol. 4, No 3. – P. 271–285.
19. Diagnostic and statistical manual of mental disorders – DSM-IV-TM. Forth edition. – Washington, D.C. American Psychiatric Association, 1994. – P. 886.
20. Gorman J.M. Treatment of generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 2002. – Vol. 63 (suppl. 8). – P. 17–23.
21. Guaiana G., Barbui C., Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – No 12: CD006815.
22. Kendler K.S. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes, (parley) different environments – revisited // Brit J Psychiatry. – 1996. – Vol. 30 (Suppl.). – P. 68–75.
23. Kessler R.C., Keller M.B., Wittchen H.U. The epidemiology of generalized anxiety disorder // Psychiatr Clin North Am. – 2000. – No 24. – P. 19–24.
24. Kessler R.C., Andrade L.H., Bijl R.V. et al. The effects of comorbidity on the onset and persistence of generalized anxiety disorder in the ICPE surveys // International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Psychol Med. – 2002. – Vol. 32. – P. 1213–1225.
25. Koen N., Stein D.J. Pharmacotherapy of anxiety disorders: a critical review. // Dialogues Clin Neurosci. – 2011. – Vol. 13. – No 4. – P. 423–437.
26. Livingston M.G. Benzodiazepine dependence // Br J Hosp Med. – 1994. – Vol. 51. – P. 281–286.
27. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Anxiety (amended): Management of Anxiety (Panic Disorder, with or without Agoraphobia, and Generalised Anxiety Disorder) in Adults in Primary, Secondary and Community Care. – London, 2007.
28. Nutt D., Ballenger J. Anxiety disorders. Generalized anxiety disorder, Obsessive-compulsive disorder and Post-traumatic stress disorder. – London, M. Dunitz. – 2003.
29. What is anxiety disorder? National Institute of Mental Health. www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders/index.shtml. Accessed July 1. 2014.

Algorithm for biological treatment of Generalized Anxiety Disorder

S. Mosolov, P. Alfimov

Moscow research Institute of psychiatry of the “Federal medical research center for psychiatry and addiction” Ministry of health of Russia

SUMMARY. This publication provides algorithm for biological treatment of Generalized Anxiety Disorder (GAD). Algorithm is presented in the form of schemes of step-by-step selection of therapeutic interventions depending on the degree of evidences of their effectiveness in randomized controlled studies. The treatment tolerability were assessed as well, and level of recommendation of the intervention was also indicated. Data from Russian and foreign literature (systematic reviews, meta-analyses) and contemporary clinical recommendations of international expert groups. Algorithm is provided with text explanations and step-by-step comments. The sources of the extent evidences and the literature recommended for additional information are also provided.

KEY WORDS: Generalized Anxiety Disorder, GAD algorithm, pharmacotherapy.

CONTACTS: profmosolov@mtu-net.ru