

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 3/2017

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

Заслуженный деятель науки РФ, профессор

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

EDITORIAL BOARD

Аведисова А.С. (Москва)
Александровский Ю.А. (Москва)
Барденштейн Л.М. (Москва)
Горобец Л.Н. (Москва)
Гофман А.Г. (Москва)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)
Казаковцев Б.А. (Москва)
Карпов А.С. (Москва)
Кибитов А.О. (Москва)
Краснов В.Н. (Москва)
Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)
Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)
Малин Д.И. (Москва)
Недува А.А. (Израиль)
Незнамов Г.Г. (Москва)
Незнамов Н.Г. (Санкт-Петербург)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)
Смулевич А.Б. (Москва)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)
Холмогорова А.Б. (Москва)
Цукарзи Э.Э. (Москва)
Шмуклер А.Б. (Москва)

Avedisova A.S. (Moscow)
Alexandrovsky Y.A. (Moscow)
Bardenstein L.M. (Moscow)
Gorobets L.N. (Moscow)
Gofman A.G. (Moscow)
Zvartau E.E. (St. Petersburg)
Ivanov M.V. (St. Petersburg)
Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Karpov A.S. (Moscow)
Kibitov A.O. (Moscow)
Krasnov V.N. (Moscow)
Krupitsky E.M. (St. Petersburg)
Mazo G.E. (St. Petersburg)
Malin D.I. (Moscow)
Neduva A.A. (Israel)
Neznamov G.G. (Moscow)
Neznamov N.G. (St. Petersburg)
Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)
Smulevich A.B. (Moscow)
Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Kholmogorova A.B. (Moscow)
Tsukarzi E.E. (Moscow)
Smukler A.B. (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 входит в рекомендованный ВАК РФ перечень изданий
для публикации материалов диссертаций индексируется в электронной
поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного
цитирования, <http://www.elibrary.ru>) и представлен 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 5 000 экз. Заказ №

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Динамика биохимических показателей
у пациентов с первым психотическим
эпизодом

Петрова Н.Н., Дорофейков В.В., Воинкова Е.Е. 2

Сочетание алкогольной зависимости
и депрессии: трудности и особенности терапии

*Николишин А.Е., Шейн В.В., Конорева А.Е.,
Кибитов А.О., Гофман А.Г.* 7

ПСИХОТЕРАПИЯ

Нарушения социального познания
при пограничном расстройстве личности
как важная мишень психотерапии

Бенишвили К.Е., Холмогорова А.Б. 16

ПРАКТИКА

Злокачественный нейролептический синдром
у больной биполярным аффективным
расстройством на фоне лечения оланзапином

*Малин Д.И., Цукарзи Э.Э., Потапов И.В.,
Манасевич А.Г., Масленников Н.В.* 27

Алгоритм биологической терапии панического
расстройства

*Потанин С.С., Бебуришвили А.А., Гантман М.В.,
Морозова М.А., Мосолов С.Н.* 33

Динамика биохимических показателей у пациентов с первым психотическим эпизодом

Н.Н. Петрова¹, В.В. Дорофейков², Е.Е. Воинкова¹

¹ Кафедра психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ.

В настоящее время осуществляется поиск биохимических показателей, которые позволили бы объективно оценить нейродеструктивные процессы, имеющие место при шизофрении.

Цель исследования – сопоставить клинические характеристики с уровнем нейромаркеров (белка S100B и нейронспецифической енолазы – NSE) у пациентов с первым психотическим эпизодом в процессе антипсихотической терапии. Обследование 47 пациентов проводили в остром периоде и на этапе становления лекарственной ремиссии. Определение нейромаркеров выполняли с использованием метода электролюминисцентного анализа.

Выявлено снижение уровня биомаркеров у пациентов с первым психотическим эпизодом по сравнению со здоровыми испытуемыми и неоднородность динамики биомаркеров в процессе лечения. На фоне антипсихотической терапии более чем у половины пациентов отмечалось снижение уровня S100B и повышение уровня NSE. Выявлены корреляции между уровнем S100B и показателями PANSS «чувство вины» ($r = 0,047, p < 0,001$), «депрессия» ($r = 0,042, p < 0,05$) и уровнем NSE и показателями PANSS «депрессия» ($r = 0,032, p < 0,05$), «необычное содержание мыслей» ($r = 0,041, p < 0,01$), загруженность психотическими переживаниями» ($r = 0,037, p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии при шизофрении нейродеструктивных процессов, вероятно, связанных с воспалительными механизмами и имеющих значение для терапевтического ответа и достижения ремиссии. Повышение уровня S100B может найти практическое применение для верификации аффективных расстройств у пациентов с первым психотическим эпизодом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, первый психотический эпизод, белок S100B, нейронспецифическая енолаза

КОНТАКТ: petrova_nn@mail.ru

Введение

Существование нескольких биологических теорий развития шизофрении свидетельствует о многообразии патогенетических механизмов заболевания. С течением времени аутоиммунная гипотеза претерпела существенные изменения, но многие исследователи признают наличие иммунологических нарушений при шизофрении [1, 2], указывают на их связь с лекарственной резистентностью [3, 4], пытаются выявить взаимосвязи с нейротрансмиссивными теориями [5]. Возрос интерес к изучению роли микроглии в иммунном ответе. У пациентов с шизофренией выявлено повышение уровня аутоантител к целому ряду нейрональных молекул (глиальный фибриллярный кислый белок, основной белок миелина, специфический белок аксонов NF-200, белок S100B и др.), свидетельствующее о деструктивных и воспалительных процессах в центральном и периферическом отделах нервной системы [6, 7]. В исследованиях подтверждена возможность использования лейкоцитарной эластазы и уровня антител к фактору роста нервов для мониторинга состояния пациентов и предикции качества и степени полноты ремиссии [8]. Обнаружены изменения, свидетельствующие об активации апоптоза, проявляющиеся как на уровне нервной системы, так и в периферической крови. При этом показано, что гиперфункция апоптоза более выражена у первичных пациентов, не принимавших нейролептики, по сравнению с больными, получавшими галоперидол [9].

Белок S100B является одним из медиаторов в глия-нейрональных и глия-глиальных взаимоотно-

шениях. Он модулирует пролиферацию и дифференцировку нейронов и глиальных клеток, участвует в воспалительном ответе [10]. Примечательно, что эффекты S100B являются дозозависимыми: в наномолярных концентрациях он оказывает трофическое воздействие как на развивающиеся, так и на регенерирующие клетки, а в микромолярных индуцирует апоптоз. В норме протеин S100B присутствует в ликворе и сыворотке крови в незначительном количестве. Высвобождение S100B происходит при повреждении гематоэнцефалического барьера или вовлечении мозга в системную воспалительную реакцию, что позволяет использовать S100B в качестве маркера при оценке степени патологического процесса, а также прогнозировании отдаленных последствий [11].

Нейронспецифическая енолаза (NSE) – цитоплазматический гликолитический фермент, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной системы. NSE является общим маркером всех дифференцированных нейронов. Если протеин S100B дает представление об активности глии, то NSE характеризует степень выраженности повреждения нейронов и состояние гематоэнцефалического барьера. NSE считается неспецифическим маркером нейродегенеративного процесса [12].

Целью исследования явилось сопоставление клинических характеристик у пациентов с первым психотическим эпизодом с уровнем нейромаркеров S100B и NSE в процессе антипсихотической терапии.

Материал и методы

Было обследовано 47 больных шизофренией, соответствующих критериям первого психотического эпизода (длительность заболевания – до 5 лет, количество приступов – не более трех), которые находились на стационарном лечении. Более половины пациентов, 27 человек (57,4 %), были впервые госпитализированы в психиатрический стационар. Среди пациентов, госпитализированных повторно, 8,6 % больных были госпитализированы в третий, остальные 34 % – во второй раз. Ухудшение состояния у пациентов, госпитализированных повторно, провоцировалось отказом от приема поддерживающей терапии в течение не менее 3 месяцев.

В исследовании приняли участие 35 мужчин (74,5 %) и 12 женщин (25,5 %). Средний возраст пациентов составил $25,5 \pm 5,9$ лет, возраст начала заболевания – $23,7 \pm 5,5$ лет. Средняя продолжительность заболевания достигла $1,3 \pm 0,9$ года.

В контрольную группу были включены 20 практически здоровых испытуемых.

Критериями исключения являлись: возраст старше 40 лет, наличие органического поражения головного мозга, актуальной сопутствующей соматической патологии, зависимости от психоактивных веществ.

Обследование проводили при поступлении пациента в стационар и на этапе становления лекарственной ремиссии (за несколько дней перед выпиской из лечебного учреждения). На момент повторного обследования пациенты преимущественно получали терапию антипсихотиками второй генерации. 51,1 % больных принимали оланзапин в дозе 10–20 мг/сут, 23,4 % – арипипразол, 15–30 мг/сут, 19,1 % – галоперидол в дозе 10–20 мг/сут. Пациенты, как правило, получали монотерапию антипсихотиками. У 12 больных (25,5 %) в связи с наличием аффективной симптоматики в качестве адъювантной терапии использовались вальпроевая кислота или агомелатин. 14,9 % пациентов для купирования экстрапирамидных побочных эффектов был назначен тригексифенидил. Все пациенты на этапе купирующей терапии получали бензодиазепины.

Для оценки выраженности психопатологической симптоматики шизофрении использовалась валидизированная русскоязычная версия Шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [13].

Параллельно с клинико-психопатологическим обследованием выполняли забор крови для определения в сыворотке S100B и NSE. Образцы полученной сыворотки хранили при температуре -40°C не более 6 месяцев. Определение нейромаркеров выполняли методом электролюминисцентного анализа на автоматизированном анализаторе Cobas E411 (Roche, Швейцария) с использованием тест-систем и контрольных материалов производителя оборудования, имеющих все необходимые разрешения для диагностического применения в Российской Федерации.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием непараметрических методов анализа (критерии Манна – Уитни, ранговый коэффициент корреляции Спирмена) с помощью пакета программ Statistica for Windows version 8.0.

Результаты

При поступлении в стационар психическое состояние пациентов соответствовало средней степени тяжести. Суммарный балл по PANSS составил $109,7 \pm 15,8$. Несмотря на относительно небольшую длительность заболевания у больных были значительно выражены не только продуктивные (уровень по PANSS составил $27,6 \pm 5,3$ балла), но и негативные симптомы ($27,9 \pm 5,1$ балла по PANSS). Уровень общей психопатологической симптоматики достиг $54,3 \pm 9,3$ балла.

Время наступления терапевтического ответа составило от 3 до 15 недель. В процессе лечения удалось добиться редукции суммарного балла по PANSS на 46,7 % и таким образом превысить порог в 30 %, который, согласно данным литературы, может рассматриваться как надежный предиктор достижения терапевтического ответа [14]. У 83 % (39 больных) редукция суммарного балла составила более 30 %, у остальных пациентов (17 %, 8 человек) данный показатель варьировался в диапазоне от 24,3 до 29,4 %.

Пациенты с первым психотическим эпизодом демонстрировали пониженное содержание S100B в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой как до начала лечения, так и на этапе становления лекарственной ремиссии. Среднее значение S100B в сыворотке крови здоровых испытуемых составило $83 \pm 29,8$ нг/л. В сыворотке крови больных шизофренией на начальном этапе исследования уровень S100B достиг 51 ± 24 нг/л, а после лечения составил 48 ± 29 нг/л. Статистически значимых различий между уровнем S100B до и после купирующей терапии не наблюдалось. Следует отметить существенную вариабельность значений и неоднородность динамики S100B: у 53,2 % (25 человек) больных в процессе лечения отмечалось снижение уровня S100B, у 25,5 % (12 человек) уровень S100B повысился, а у 21,3 % – не изменился. Статистически значимых корреляций показателей S100B с полом, возрастом, длительностью заболевания и видом антипсихотика выявлено не было.

Для анализа выраженности психопатологической симптоматики в зависимости от характера динамики уровня S100B пациенты были распределены в три группы сравнения: в I группе уровень S100B в процессе лечения возрастал, во II группе – снижался, в III группе – значимо не изменялся (табл. 1).

Обнаружено, что у пациентов, среди которых наблюдалось повышение уровня S100B в процессе лечения, выраженность негативной симптоматики изначально была ниже, чем у остальных пациентов ($p < 0,05$). На этапе стабилизации состояния выявлены статистически значимые различия суммарного балла по PANNS между пациентами II и III групп.

Уровень NSE в группе больных шизофренией также был ниже по сравнению с таковым в контрольной группе. До начала лечения показатель NSE составил $4,36 \pm 2,35$ мкг/л, после лечения – $5,0 \pm 2,36$ мкг/л. Уровень NSE в сыворотке крови в контрольной группе достигал $15,92 \pm 4,8$ мкг/л. Статистически значимо показатели NSE у пациентов с первым психотическим эпизодом до и после лечения не различались. Также

Таблица 1. Показатели PANSS в группах с разной динамикой уровня S100B

Группа сравнения	Позитивная симптоматика		Негативная симптоматика		Общая психопатологическая симптоматика		Суммарный балл PANSS	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I группа	26,4 ± 4,1	11,6 ± 1,5	25,25 ± 3,3*	16,8 ± 3,5	52 ± 5,3	30,2 ± 4,5	103,67 ± 9,7	58,8 ± 8,4
II группа	28,4 ± 3,8	11,3 ± 2,1	28,28 ± 3,9*	17,5 ± 2,8	55,68 ± 6,6	27,7 ± 4,6	112,32 ± 10,9	56,3 ± 8,5*
III группа	27 ± 5,2	12,5 ± 1,8	30,1 ± 3,5*	20 ± 2,4	53,4 ± 10,3	30,6 ± 3,9	110,5 ± 17,6	63,1 ± 5,9*

* $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни.

как и в случае с S100B, динамика NSE в процессе лечения была неоднородной, однако более характерно было повышение уровня нейромаркера: показатель повысился у 53,2 % (25 человек), у 36,1 % (17 человек) снизился, а у 10,6 % значимо не изменился. При сопоставлении выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS и характера терапевтического ответа значимых различий в данных группах не выявлено. Значимых корреляций, указывающих на влияние пола, возраста, длительности заболевания и вида антипсихотика на уровень и динамику NSE, также не обнаружено.

Оценка по кластеру «депрессия» PANSS в среднем составила $10,8 \pm 2,6$ балла. На этапе стабилизации состояния в процессе комбинированной терапии отмечалась положительная динамика, показатель по кластеру «депрессия» нормализовался (в среднем $5,36 \pm 1,5$ балла). В то же время на этапе стабилизации обнаружены корреляции между уровнем S100B и показателем PANSS «чувство вины» ($r = 0,047, p < 0,001$), «депрессия» ($r = 0,042, p < 0,05$), «загруженность психотическими переживаниями» ($r = 0,038, p < 0,05$). По результатам исследования выявлены корреляции между показателем NSE до антипсихотического лечения и показателями PANSS «депрессия» ($r = 0,032, p < 0,05$), «малоконтактность» ($r = 0,034, p < 0,05$), «необычное содержание мыслей» ($r = 0,041, p < 0,01$). Уровень NSE на этапе становления лекарственной ремиссии коррелировал с показателями «эмоциональная отгороженность» ($r = 0,03, p < 0,05$), «загруженность психотическими переживаниями» ($r = 0,037, p < 0,05$), что может свидетельствовать о сохранении актуальности психопатологической симптоматики (как шизофренического, так и аффективного спектра).

Обсуждение результатов

Согласно результатам выполненного исследования, уровни нейромаркеров S100B и NSE у пациентов с первым психотическим эпизодом находятся в пределах референсных значений, используемых в рутинной практике. Тем не менее отмечается снижение как уровня S100B, секретируемого астроцитами, так и уровня NSE, являющегося маркером дифференцированных нейронов, относительно уровня данных биохимических показателей у здоровых испытуемых. По результатам проведенного исследования стати-

стически значимых корреляций между показателями S100B и NSE не обнаружено.

Можно предположить, что патологические процессы в глии и нейронах во время приступа шизофрении носят разнонаправленный характер. Ряд исследователей указывает на наличие связи между повышением уровня S100B и ростом числа маркеров воспаления, а также на участие глиальных клеток в воспалительном ответе [15]. Нейроны вовлекаются в патологические процессы опосредованно через глиа-нейрональные взаимодействия, в связи с чем на ранних этапах заболевания грубые нарушения не выявляются. Кроме того, существенную роль может играть генетический полиморфизм, изучение которого ведется в настоящее время [16, 17].

Хотя негативная симптоматика была изначально менее выражена у пациентов с возрастающим уровнем S100B, снижение уровня S100B в динамике было сопряжено с большей редукцией дефицитарных симптомов и лучшим ответом на терапию по сравнению с пациентами, у которых уровень нейромаркера оставался неизменным. При этом корреляционные взаимосвязи между уровнем S100B с выраженностью негативной симптоматики установлены не были. Таким образом, значение имел именно характер динамики в процессе лечения, и снижение уровня S100B на фоне приема антипсихотической терапии отражало положительную динамику патологических процессов.

Согласно данным литературы, повышение уровня S100B регистрируется при депрессиях различной степени тяжести [18–20]. Исходя из полученных данных, определение S100B может служить вспомогательным методом для верификации диагноза пост-шизофренической депрессии у пациентов с первым психотическим эпизодом. С учетом отсутствия корреляционной взаимосвязи этого показателя с негативной симптоматикой и наличия взаимосвязей с депрессивными симптомами выявление повышенного уровня S100B может способствовать дифференциальной диагностике негативных и депрессивных симптомов на этапе ремиссии, когда у больных шизофренией высок риск суицида [21], а оценка уровня NSE может стать дополнительным параметром оценки стабильности психического состояния больного.

В настоящее время считается, что изменение показателей активности лейкоцитарной эластазы и уровня аутоантител к фактору роста нервов опере-

жают изменение психического состояния больных на 1–2 месяца и могут использоваться для предикции качества ремиссии [8]. В перспективе мультифакторное лабораторное обследование с использованием специальных формул, учитывающих вес каждого показателя, может быть использовано для оценки различных рисков у пациентов на этапе ремиссии. Такое обследование должно включать в себя определение биохимических показателей, обладающих научно доказанной связью с выраженностью психопатологической симптоматики, частотой обострений, суицидным риском и другими факторами, имеющими значение для социального функционирования пациента. В качестве примера успешного использования такого подхода можно привести применение шкалы для расчета рисков осложнений и неблагоприятных исходов у кардиологических больных с использованием определения в крови одновременно таких биомаркеров, как высокочувствительный тропонин, про-тратин ST2, BNP и CRP [22].

Таким образом, по данным проведенного исследования уже на начальном этапе заболевания выявляется изменение в функционировании как глиальных клеток, так и нейронов, что находит от-

ражение в снижении уровня S100B и NSE у больных шизофренией по сравнению со здоровой популяцией. При этом уровень биохимических показателей S100B и NSE остается в пределах референсных значений, применяемых в рутинной практике, что не позволяет говорить о повреждении гемато-энцефалического барьера и разрушении клеток. Динамика уровня этих нейромаркеров в процессе лечения неоднородна, при этом повышение уровня S100B сопряжено с большей редукцией негативной симптоматики. Уровень S100B у пациентов, перенесших первый психотический эпизод, может служить в качестве дополнительного показателя при верификации постшизофренической депрессии. Повышение уровня NSE указывает на нестабильность психического состояния пациента. Полученные данные свидетельствуют о наличии при шизофрении нейродеструктивных процессов, вероятно, связанных с воспалительными механизмами и имеющих значение для терапевтического ответа и достижения ремиссии.

*Исследование поддержано грантом
Российского научного фонда (проект №14-50-00069),
Санкт-Петербургский государственный университет*

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Рогожникова О.А. Особенности иммунитета у не леченных больных с впервые диагностированной шизофренией: Дисс. ... канд. мед. наук. 2014. – 186 с.
2. Müller N. Immunology of schizophrenia // *Neuroimmunomodulation*. – 2014. – No. 21. – P. 109–116.
3. Семенов С.Ф., Голодец Р.Г., Авруцкий Г.Я., Мосолов С.Н. и др. Клинико-иммунологические аспекты применения левамизола в психиатрической практике // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 1988. – № 1. – С. 100–107.
4. Khandaker G.M. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment // *Lancet Psychiatry*. – 2015. – No. 3. – P. 258–70.
5. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 4. – С. 8–17.
6. Изнак А.Ф. Регрессионные модели связи клинических и нейробиологических показателей при терапии маниакально-бредовых состояний в рамках приступообразной шизофрении // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2016. – № 3. – С. 33–38.
7. Орлова В.А. Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизофренией: мультипараметрическая иммунологическая оценка // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2015. – № 4. – С. 45–53.
8. Ключник Т.П. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2014. – Т. 114, № 2. – С. 37–41.
9. Бояджин А.С. Маркеры дисфункции апоптоза при шизофрении // *Молекулярная биология*. – 2013. – № 2. – С. 674–680.
10. Yelmo-Cruz S., Morera-Fumero A.L., Abreu-González P. S100B and schizophrenia // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2013. – Vol. 67. – P. 67–75.
11. Thelin E.P. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury // *J Neurotrauma*. – 2013. – Vol. 30, No. 7. – P. 519–528.
12. Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса // *Бюл. сибирск. мед.* – 2011. – № 2. – С. 15–21.
13. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепции позитивных и негативных расстройств. – М., 2001. – 250 с.
14. Schennach R. Treatment response in first episode schizophrenia // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2012. – Vol. 10, No. 2. – P. 78–87.
15. Hong W. Higher plasma S100B concentrations in schizophrenia patients, and dependently associated with inflammatory markers // *Sci Rep*. – 09.06.2016. – URL: <http://www.readcube.com/articles/10.1038/srep27584> (дата обращения: 14.07.2017).
16. Kong X.Z. Genetic variation in S100B modulates neural processing of visual scenes in Han Chinese cerebral cortex // *Cerebral Cortex*. – 2017. – Vol. 27. – P. 1326–1336.
1. Rogozhnikova O.A. Osobennosti immuniteta u ne lechennykh bol'nykh s vpervye diagnostirovannoi shizofreniei: Diss. ... kand. med. nauk. 2014. – 186 s.
2. Müller N. Immunology of schizophrenia // *Neuroimmunomodulation*. – 2014. – No. 21. – P. 109–116.
3. Semenov S.F., Golodets R.G., Avrutskiy G.Ya., Mosolov S.N. i dr. Kliniko-immunologicheskie aspekty primeneniya levamisola v psikiatricheskoi praktike // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 1988. – № 1. – С. 100–107.
4. Khandaker G.M. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment // *Lancet Psychiatry*. – 2015. – No. 3. – P. 258–70.
5. Kostyukova A.B., Mosolov S.N. Neirovospalitel'naya gipoteza shizofrenii i nekotorye novye terapevicheskie podkhody // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2013. – № 4. – С. 8–17.
6. Iznak A.F. Regressiionnye modeli svyazi klinicheskikh i neirobiologicheskikh pokazatelei pri terapii manikal'no-bredovykh sostoyanii v ramkakh pristupoobraznoi shizofrenii // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2016. – № 3. – С. 33–38.
7. Orlova V.A. Anomalii urovnei syvorotochnykh autoantitel k antigenam nervnoy tkani u bol'nykh shizofreniei: multiparametricheskaya immunologicheskaya otsenka // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2015. – № 4. – С. 45–53.
8. Klyushnik T.P. Immunologicheskii monitoring endogennykh pristupoobraznykh psikhozov // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2014. – Т. 114, № 2. – С. 37–41.
9. Boyadzhin A.S. Markery disfunktsii apoptoza pri shizofrenii // *Molekulyarnaya biologiya*. – 2013. – № 2. – С. 674–680.
10. Yelmo-Cruz S., Morera-Fumero A.L., Abreu-González P. S100B and schizophrenia // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2013. – Vol. 67. – P. 67–75.
11. Thelin E.P. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury // *J Neurotrauma*. – 2013. – Vol. 30, No. 7. – P. 519–528.
12. Zhukova I.A., Alifirova V.M., Zhukova N.G. Neironspetsificheskaya enolaza kak nespetsificheskii marker neirodegenerativnogo protsesssa // *Byul. sibirsk. med.* – 2011. – № 2. – С. 15–21.
13. Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsii pozitivnykh i negativnykh rasstroistv. – М., 2001. – 250 s.
14. Schennach R. Treatment response in first episode schizophrenia // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2012. – Vol. 10, No. 2. – P. 78–87.
15. Hong W. Higher plasma S100B concentrations in schizophrenia patients, and dependently associated with inflammatory markers // *Sci Rep*. – 09.06.2016. – URL: <http://www.readcube.com/articles/10.1038/srep27584> (дата обращения: 14.07.2017).
16. Kong X.Z. Genetic variation in S100B modulates neural processing of visual scenes in Han Chinese cerebral cortex // *Cerebral Cortex*. – 2017. – Vol. 27. – P. 1326–1336.

Сочетание алкогольной зависимости и депрессии: трудности и особенности терапии

А.Е. Николишин, В.В. Шеин, А.Е. Конорева, А.О. Кибитов, А.Г. Гофман

ФБГУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Депрессия встречается у 25–40 % пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ). Несмотря на эффективность фармакотерапии при раздельно существующих АЗ и депрессии, применение лекарственных средств при коморбидной патологии недостаточно протестировано и активно изучается. Вариабельность эффекта фармакологических средств на 45–75 % обусловлена генетическими факторами. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) остаются препаратами первой линии и при лечении больных коморбидной АЗ и депрессией. При сочетании с препаратами, блокирующими влечение к алкоголю, СИОЗС увеличивают общую эффективность фармакотерапии. Фармакотерапию следует проводить в рамках комплексного лечения, которое обязательно должно включать психотерапию. Применение фармакогенетического подхода может открыть новые возможности для улучшения подбора и переносимости фармакотерапии и повышения качества жизни пациентов. Для поиска научно-медицинской информации были использованы электронные библиотеки PubMed и eLIBRARY.RU с применением фильтров и ключевых слов. Были изучены данные систематических обзоров, мета-анализов и рандомизированных клинических исследований за последние 20 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная зависимость, депрессия, коморбидность, фармакотерапия, фармакогенетика

КОНТАКТ: aenikolishin@gmail.com

Введение

Депрессия встречается у 25–40 % пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ) [1–3]. Как неоднократно отмечалось в отечественных и зарубежных публикациях, клинические проявления депрессии, коморбидной с АЗ, имеют существенные отличия от обычной депрессии [4–7]. Качество жизни таких пациентов существенно ниже, чем пациентов при изолированно существующих заболеваниях [8, 9]. При сочетании АЗ и депрессии отмечается более высокий риск совершения суицидальных действий, чем при изолированных заболеваниях [10, 11]. Социальная стигматизация, связанная с психическими расстройствами, трудности в диагностике коморбидной депрессии, особенности течения заболевания и повышенный уровень терапевтической резистентности создают препятствия для достижения необходимой эффективности лечения пациентов с сочетанной патологией [12–14].

В то же время при проведении современных клинических испытаний различных методов и лекарственных средств, используемых при проведении противоалкогольной терапии, пациенты с выявленными аффективными нарушениями исключаются. Аналогичная ситуация возникает и при изучении эффективности антидепрессивной терапии: пациенты с АЗ выбывают из исследования. Таким образом, терапия больных при сочетании АЗ и депрессии является недостаточно изученной.

Наличие депрессии или АЗ удваивает вероятность развития зависимости или аффективной патологии соответственно [15, 16]. Известно, что депрессия может наблюдаться на всех этапах течения АЗ, это объясняется наличием нейрофизиологических и нейрохимических взаимосвязей между депрессией и АЗ [6, 17, 18]. Предполагается, что таким общим

нейрохимическим звеном АЗ и депрессии является дофаминергическая система (ДА) [19].

АЗ может предшествовать депрессии, увеличивая риск ее развития, вероятно, через нейрофизиологические и метаболические изменения, обусловленные воздействием алкоголя [20, 21]. Исследование с участием 6050 человек, проводившееся в течение 12 месяцев, показало, что АЗ повышает риск развития депрессии в 4 раза [22]. В результате 25-летнего проспективного исследования 1055 человек (635 мужчин и 630 женщин) было установлено, что злоупотребление алкоголем и АЗ приводит к увеличению риска развития депрессии [23]. Другое двухлетнее исследование с участием 1369 пациентов показало, что тяжесть алкоголизации является фактором риска возникновения неблагоприятного течения депрессии [24].

В то же время АЗ может являться следствием депрессии. Предположительно, она возникает в результате «самолечения», т. е. употребления алкоголя с целью уменьшения проявления симптомов депрессии и облегчения субъективно тягостного состояния [25, 26]. Различия между первичной и вторичной депрессией важны и влияют на выбор и особенности лечения коморбидной патологии [27].

Структура и тяжесть депрессии, а также ее длительность во многом определяются индивидуальными особенностями, а не только тяжестью и длительностью злоупотребления алкоголем. Тем не менее принято рассматривать депрессию у больных АЗ в зависимости от того состояния, в котором они возникают: в структуре алкогольного абстинентного синдрома, в постинтоксикационном состоянии и во время ремиссии [4]. С учетом современных тенденций к комплексному лечению психических и наркологических заболеваний существует большая потребность в лекарственных средствах и методах,

которые могут одновременно устранять как депрессию, так и АЗ.

Поскольку непосредственный вклад генетических факторов в этиопатогенез депрессии и АЗ значителен (АЗ – 56 %, депрессия – 37 %) [28, 29] и депрессия у пациентов с алкогольной зависимостью связана со специфическим генетическим влиянием [30], актуальными являются фармакогенетические исследования.

Вариабельность эффекта фармакологических средств на 45–75 % обусловлена генетическими факторами [31, 32].

Персонализированная терапия на основе генетического тестирования пациентов имеет широкие перспективы развития. Фармакогенетический подход в психиатрии способствует возможности назначения препарата без предварительного подбора, в оптимальной дозировке с начала лечения, снижению побочных эффектов и улучшению переносимости, оценке индивидуальных эффектов комбинированного приема препаратов, преодолению терапевтической резистентности и повышению качества жизни пациентов [33, 32].

Целью настоящего обзора является анализ актуальных данных о современных методах и особенностях терапии больных с сочетанной патологией – АЗ и депрессией, а также обзор новых лекарственных препаратов, эффективность которых активно изучается.

Для поиска научно-медицинской информации были использованы электронная база данных PubMed (Publications in Medicine) и научная электронная библиотека eLIBRARY.RU. При поиске были применены фильтры по типу статей: «систематические обзоры», «мета-анализы», «рандомизированные клинические исследования», и по дате публикации: «последние 20 лет». При поиске использовались ключевые слова «алкогольная зависимость», «депрессия», международные непатентованные названия лекарственных препаратов и логические операторы AND и OR.

Алкогольный абстинентный синдром и депрессия

Депрессивные проявления входят в структуру алкогольного абстинентного синдрома независимо от наличия или отсутствия коморбидной патологии и коррелируют с тяжестью соматоневрологических расстройств и нарушений сна [34]. В данном случае они представляют не самостоятельную нозологическую форму, а скорее отдельные симптомы [35]. Однако если депрессивные проявления сохраняются в течение 10–14 дней, когда соматовегетативные расстройства уже исчезли, речь идет обычно о коморбидной депрессии [26]. Развернутые проявления алкогольного абстинентного синдрома возникают только тогда, когда суточная дозировка крепких спиртных напитков становится выше 500 мл, а длительность ежедневного злоупотребления алкоголем превышает 3 дня [4]. У пациентов с сочетанием АЗ и депрессии рост суточных дозировок спиртных напитков происходит быстрее и алкогольный абстинентный синдром формируется раньше [26].

При купировании алкогольного абстинентного синдрома используют те же препараты, что и при лечении пациентов без коморбидной депрессии. Поскольку алкоголь имеет перекрестную толерантность с бензодиазепинами, последние можно применять для облегчения алкогольного абстинентного синдрома в качестве препаратов первой линии, особенно с учетом необходимости уменьшить тревогу и предупредить возникновение делирия [4, 36, 37]. Исследований для выявления преимуществ и недостатков различных бензодиазепинов, используемых для детоксикации при алкогольном абстинентном синдроме, не проводилось. Можно предположить, что препаратами выбора являются бензодиазепины с длительным периодом полураспада, поскольку более короткий период полураспада может быть препятствием для дальнейшей мягкой отмены препарата. К препаратам с длительным периодом относят феназепам, диазепам и хлордиазепоксид.

Однако у пациентов с заболеваниями печени или у больных пожилого возраста целесообразно использовать лоразепам и оксазепам при проведении детоксикации, несмотря на короткий период полураспада этих препаратов. Это связано с тем, что они подвергаются глюкуронированию и не образуют активных метаболитов, поэтому риск развития токсичности при проведении детоксикации может быть ниже, чем при назначении других бензодиазепинов [38].

Как известно, алкоголь приводит к обезвоживанию, поэтому целесообразно проводить регидратацию изотоническими растворами с целью восполнения потери жидкости и электролитов (с контролем кислотно-основного состояния, водно-электролитного обмена и витальных показателей при внутривенном капельном введении плазмозамещающих растворов). Также для учета риска формирования синдрома Гайе – Вернике у больных алкогольной зависимостью необходимо назначать тиамин.

Несмотря на то что существуют данные об эффективности противосудорожных средств в отношении проявлений алкогольного абстинентного синдрома, авторы мета-анализа 56 исследований с 4076 участниками отмечают, что достаточных доказательств эффективности применения противосудорожных препаратов в этом случае нет. При этом предполагается, что карбамазепин может быть более эффективным при устранении некоторых проявлений алкогольного абстинентного синдрома по сравнению с бензодиазепинами [39]. Однако в случае одновременного назначения с бензодиазепинами карбамазепин может индуцировать изоферменты цитохрома P450 в печени, что ведет к снижению концентрации бензодиазепинов, в том числе диазепама, хлордиазепоксида, бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина, а это, наоборот, приводит к утяжелению синдрома отмены [40–42].

Антипсихотики не облегчают течение алкогольного абстинентного синдрома и не влияют на тягу к алкоголю, что показано в мета-анализе 13 двойных слепых исследований с 1593 участниками [43]. Мета-анализ девяти проспективных контролируемых исследований показал, что бензодиазепины более

эффективны, чем антипсихотики, в качестве препаратов, уменьшающих продолжительность делирия и сокращающих смертность от него [44].

Для алкогольного абстинентного синдрома характерно наличие нарушений сна. Для их устранения целесообразно применять агомелатин или тразодон в малых дозах [45, 46].

Ранее в большинстве зарубежных стран использовали последовательный подход при терапии АЗ, сочетающейся с депрессией, когда антидепрессивная терапия осуществлялась после купирования алкогольного абстинентного синдрома. Это было связано с отсутствием современных антидепрессантов и риском развития холинолитического делирия в случае назначения трициклических антидепрессантов (ТЦА). В настоящее время параллельное проведение купирования алкогольного абстинентного синдрома и назначение антидепрессивной терапии в случае коморбидной патологии оправдано [4, 47].

Постабстинентный период и депрессия

В зарубежных исследованиях при оценке эффективности фармакотерапии больных АЗ, в том числе и с сопутствующей депрессией, от пациентов не требуется воздерживаться от употребления алкоголя. При этом оценивается количество употребляемого больным алкоголя. Достоверное снижение его количества считается показателем эффективности терапии. Уменьшение количества употребляемого алкоголя напрямую соотносится с патологическим влечением к алкоголю – важнейшим признаком алкогольной зависимости. Оценка выраженности патологического влечения часто используется в отечественных исследованиях, посвященных эффективности терапии при болезнях зависимости [17, 48].

Особенности выбора психофармакотерапии при изолированно существующих АЗ или депрессии широко известны [4, 49]. Предполагается, что чем больше антидепрессант уменьшает тяжесть депрессии, тем больше он снижает употребление алкоголя [50]. В то же время применение многих антидепрессантов, в том числе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ТЦА, эффективных при наличии депрессии, не обнаруживает убедительных доказательств того, что они снижают влечение к алкоголю или уменьшают его потребление.

Тем не менее эффективность некоторых антидепрессантов в отношении уменьшения аффективных нарушений и потребления алкоголя при коморбидном заболевании была оценена в ряде рандомизированных клинических исследований.

Одним из активно исследовавшихся препаратов для лечения алкогольной зависимости, сочетающейся с депрессией, является сертралин – ингибитор обратного захвата серотонина и дофамина (СИОЗСД). Сертралин – один из самых сильных ингибиторов обратного захвата дофамина среди антидепрессантов [51, 52]. Предполагается, что система подкрепления, включающая мезокортиколимбическую ДА, является патофизиологическим субстратом

зависимости от психоактивных веществ [53]. ДАНЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ механизмы системы подкрепления могут также быть вовлечены и в формирование депрессий [19, 54–56]. Было показано, что монотерапия сертралином или терапия сертралином в сочетании с налтрексоном уменьшает выраженность симптомов депрессии, сокращает потребление алкоголя и замедляет развитие рецидива злоупотребления алкоголем [57, 58]. Эффективность сертралина при коморбидной патологии может зависеть от вариантов генотипа 5-HTTLPR – полиморфизма гена SLC6A4, кодирующего транспортер серотонина (SERT), особенно у пациентов с поздним началом формирования АЗ (после 25 лет) [59, 60].

Ряд исследований показал эффективность флуоксетина при терапии больных коморбидной депрессией и АЗ. В одном из исследований оказалось, что препарат уменьшал тяжесть симптомов депрессии и снижал потребление алкоголя [61]. В двух других рандомизированных исследованиях было установлено, что уменьшались только депрессивные проявления и не было влияния на количество потребляемого алкоголя [62, 63]. Возможно, разные результаты исследований могут быть обусловлены дозой флуоксетина. В терапевтических дозах флуоксетин не ингибирует обратный захват норадреналина и дофамина, но в высоких дозах (60–80 мг) он активирует 5-HT_{2C}-рецепторы и ингибирует обратный захват норадреналина и дофамина в некоторых областях мозга, в частности, в префронтальной коре головного мозга, гипоталамусе и голубом пятне – важных частях системы подкрепления, играющей ведущую роль в развитии болезней зависимости. Это показано в исследованиях, проведенных на лабораторных мышах [64–67]. Дальнейшее изучение эффективности флуоксетина в высоких дозах, возможно, раскроет новые терапевтические возможности лечения больных, у которых алкогольная зависимость сочетается с депрессией.

При сочетании алкогольной зависимости и депрессии была оценена эффективность назначения эсциталопрама – S-энантиомера циталопрама, высокоселективного ингибитора обратного захвата серотонина и эффективного антидепрессанта, и установлена вероятность устранения депрессии [68, 69]. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях эффективности назначения эсциталопрама больным депрессией и АЗ отмечался выраженный антидепрессивный эффект препарата, но количество потребляемого алкоголя не уменьшалось [70–72].

Сходные результаты были получены в результате изучения эффективности ТЦА. Установлено, что они уменьшают выраженность депрессивных проявлений, однако нет достоверных данных об уменьшении потребления алкоголя. В одном из рандомизированных исследований были получены данные об эффективности воздействия мirtазапина и amitриптилина на депрессию и на тягу к алкоголю. Исследователи отмечают, что нет существенных различий в эффективности лечения между группой больных, получавших мirtазапин, и группой больных, получавших amitриптилин [73].

Дисульфирам, налтрексон и акампросат используются для лечения больных АЗ, сочетающейся с депрессией. Они достоверно снижают количество потребляемого алкоголя и вероятность возобновления злоупотребления им [74–77].

Дисульфирам является ингибитором фермента ацетальдегиддегидрогеназы, в случае совместного употребления этого препарата и алкоголя возникает острая интоксикация (дисульфирам-этаноловая реакция) с тахикардией, одышкой, слабостью, покраснением кожных покровов. Этот эффект, с предварительным обязательным информированием пациента и психотерапевтическим воздействием, используется при проведении сенсibiliзирующей терапии [4]. Было показано, что дисульфирам ингибирует дофамин-бета-гидроксилазу (DBH), фермент, который катализирует превращение дофамина в норадреналин [78]. Это свойство препарата используется для лечения зависимости от кокаина [79] и предположительно может иметь значение при терапии алкогольной и других видов зависимости. Отмечено, что эффективность применения дисульфирама может зависеть от полиморфизма гена DBH [80, 81].

Налтрексон является конкурентным антагонистом μ -опиоидных и в меньшей степени κ - и σ -опиоидных рецепторов. Эндогенная опиоидная система функционально связана с ДА-нейромедиацией в целом и особенно с ДА-мезокортиколимбической системой. Предполагается, что налтрексон способен модулировать работу этой системы и способствует снижению потребления алкоголя пациентами с АЗ [82]. Несмотря на существовавшую ранее гипотезу о том, что налтрексон может вызывать симптомы депрессии и дисфорию, исследование с участием 80 пациентов, зависимых от опиатов, переведенных с метадоновой заместительной терапии на налтрексон со скринингом по шкале депрессии Бека на 1, 2, 3 и 6-й месяц терапии, не подтвердило это предположение [83]. Наоборот, в ряде исследований была отмечена слабая антидепрессивная эффективность малых доз налтрексона, которая нуждается в дальнейшем изучении [84, 85].

Механизм действия акампросата выяснен недостаточно. Предположительно его эффективность связана со способностью изменять функциональную активность нескольких нейромедиаторных систем, в частности глутаматергическую и ГАМК-ергическую. В изученной нами выборке публикаций данные о влиянии акампросата на депрессию отсутствовали.

В некоторых мета-анализах и систематических обзорах отмечается недостаточная эффективность дисульфирама, налтрексона и акампросата при лечении больных АЗ. [86, 87]. Данные об эффективности терапии дисульфирамом больных депрессией и АЗ в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

В настоящее время активно изучается эффективность комбинаций антидепрессантов группы СИОЗС с препаратами, подавляющими влечение к опьянению, изучается эффект комбинации сертралина и налтрексона [58, 88], акампросата и эсциталопра-

ма [89], эсциталопрама и налтрексона [90, 91]. Большинство этих исследований подтверждают большую эффективность комбинации двух типов препаратов в отношении сочетания депрессии и АЗ, чем при монотерапии.

Одним из перспективных препаратов является ондансетрон – избирательный антагонист серотониновых рецепторов 5HT₃, он изучается как самостоятельное средство, назначаемое для снижения патологического влечения к алкоголю, так и в комбинации с сертралином. Установлена эффективность как самого препарата, так и его комбинации с сертралином. Подчеркивается, что она зависит от варианта полиморфизма промотерной зоны 5-HTTLPR – гена, кодирующего транспортер серотонина (SERT) [92–94].

Исследуется эффективность назначения антиконвульсантов при сочетании АЗ и депрессии. Некоторые из препаратов, например, топирамат, габапентин и зонисамид, оказались эффективными по данному ряду исследований [95–98]. Однако на данном этапе исследований нет достаточных доказательств, подтверждающих обоснованность применения противосудорожных препаратов при лечении больных АЗ, сочетающейся с депрессией [99, 100].

Актуальными являются фармакогенетические исследования, однако многовариантность фенотипа АЗ и депрессии затрудняет их проведение [101]. Близнецовые исследования показывают, что скрытые генетические факторы пересекаются с коморбидными психическими расстройствами, в частности, в 6,8 % случаев между АЗ и депрессией [102]. Гены, кодирующие 5-HT1, 5-HT3-рецепторы и транспортер серотонина (SLC6A4, 5-HTTLPR), предположительно играют роль в развитии АЗ, депрессии и их сочетания и имеют важное фармакогенетическое значение, поскольку эти рецепторы и транспортер являются фармакологическими мишенями для антидепрессантов и препаратов, назначаемых с целью снижения патологического влечения к алкоголю, в том числе и активно исследуемых [103–105]. В систематическом обзоре отмечено, что полиморфизмы генов дофаминовых рецепторов типа 1 и типа 4, транспортера дофамина, дофамин-бета-гидроксилазы, ANKK1 смягчают эффекты фармакотерапии у пациентов с АЗ, а также у пациентов с зависимостью от опиоидов и кокаина [106].

Ряд генов, кодирующих изоферменты семейства цитохрома P-450, имеет высокую степень полиморфизма. Это влияет на метаболизм СИОЗС, скорость их биотрансформации и элиминации, что может влиять на показатели эффективности и безопасности применения этой группы антидепрессантов. При назначении СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, венлафаксин и др.) и ТЦА (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин и др.) при наличии генотипа «медленного» метаболизатора CYP2D6 и в ряде случаев генотипа «медленного» метаболизатора CYP2C19 необходим контроль дозы антидепрессанта, учет возможности взаимодействия препаратов и наблюдение клинического фармаколога [107].

Психотерапия является одним из распространенных и эффективных методов для лечения больных с сочетанием АЗ и депрессии. В ряде исследований показана эффективность когнитивно-поведенческой психотерапии (КБТ) у таких больных [108, 109]. Так, в одной из работ отмечалось более существенное уменьшение симптомов депрессии и количества потребляемого алкоголя при терапии сертралином в сочетании с КБТ, чем при монотерапии сертралином [57]. В мета-анализе, включающем 1721 пациента, проанализирована эффективность сочетания когнитивно-поведенческого подхода и мотивационного интервью. В ходе работы зафиксированы значимые положительные эффекты в терапии депрессии, сочетающейся с АЗ. Стоит отметить, что первоначальный положительный эффект сказывался прежде всего на редукции депрессивной симптоматики, а уже во вторую очередь снижалось количество потребляемого алкоголя [110]. Однако применение психотерапевтических методик зачастую ограничено из-за того, что невозможно мотивировать больных на лечение в связи с их личностными особенностями и сформировавшимися стойкими установками против психотерапевтического вмешательства.

Таким образом, учитывая хорошую переносимость, малое количество побочных эффектов и относительную безопасность при передозировке, СИОЗС в комбинации со средствами, назначаемыми для снижения влечения к алкоголю, можно рассматривать как препараты первой линии выбора для терапии больных, у которых АЗ сочетается с депрессией.

Очевидно, что в случае сочетания АЗ и депрессии в качестве поддерживающей терапии целесообразно назначать и антидепрессант, и одно из средств,

назначаемых для снижения влечения к алкоголю [38]. Важное значение имеют реабилитационные программы, в особенности для тех пациентов, у которых имеются выраженные изменения личности и интенсивное первичное влечение к алкоголю. Эти программы могут осуществляться путем участия больного в работе терапевтических сообществ или в специальных реабилитационных центрах с длительным пребыванием [4].

В целом лечение больных с сочетанием депрессии и АЗ является сложной клинической проблемой. Несмотря на эффективность фармакотерапии при отдельно существующих депрессии и АЗ, применение лекарственных средств при коморбидной патологии изучено недостаточно. Антидепрессанты обладают умеренной эффективностью при устранении депрессивных симптомов, но менее эффективны в отношении уменьшения интенсивности патологического влечения к алкоголю. Это свидетельствует о том, что их влияние на настроение мало сказывается на влечении к алкоголю. Результаты многочисленных исследований использования комбинации антидепрессантов и препаратов, подавляющих влечение к алкоголю, противоречивы. Тем не менее СИОЗС остаются препаратами первой линии также при лечении больных коморбидной АЗ и депрессией. При сочетании с препаратами, блокирующими влечение к алкоголю, СИОЗС увеличивают общую эффективность фармакотерапии. Использование фармакогенетического подхода может дать новые возможности для улучшения подбора и переносимости фармакотерапии и повышения качества жизни пациентов, одновременно страдающих АЗ и депрессией.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Anthenelli R.M., Schuckit M.A. Affective and anxiety disorders and alcohol and drug dependence: Diagnosis and treatment // *J Addict Dis.* – 1993. – Vol. 12, No. 3. – P. 73–87.
- Davis L.L., Rush J.A., Wisniewski S.R., Rice K., Cassano P., Jewell M.E., Biggs M.M., Shores-Wilson K., Balasubramani G.K., Husain M.M., Quitkin F.M., McGrath P.J. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: an exploratory analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression cohort // *Compr Psychiatry.* – 2005. – Vol. 46, No. 2. – P. 81–89.
- Kessler R.C., Nelson C.B., McGonagle K.A. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization // *Am J Orthopsychiatry.* – 1996. – Vol. 66, No. 1. – P. 17–31.
- Гофман А.Г. Клиническая наркология. – 2-е изд. – М.: ООО «Издательство “Медицинское информационное агентство”», 2017. – С. 122–163.
- Anthenelli R.M. Focus on: comorbid mental health disorders // *Alcohol Res Health.* – 2010. – Vol. 33, No. 1–2. – P. 109–117.
- Sher L., Stanley B.H., Harkavy-Friedman J.M., Carballo J.J., Arendt M., Brent D.A., Sperling D., Lizardi D., Mann J.J., Oquendo M.A. Depressed patients with co-occurring alcohol use disorders: a unique patient population // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69, No. 6. – P. 907–915.
- Weissman M.M., Roger C.B., Canino G.J., Faravelli C., Greenwald S., Hwu H.G., Joyce P.R., Karam E.G., Lee C.K., Lellouch J., Lépine J.P., Newman S.C., Rubio-Stipec M., Wells J.E., Wickramaratne P.J., Wittchen H., Yeh E.K. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276, No. 4. – P. 293–299.
- Levola J., Aalto M., Holopainen A., Cieza A., Pitkänen T. Health-related quality of life in alcohol dependence: a systematic literature review with a specific focus on the role of depression and other psychopathology // *Nord J Psychiatry.* – 2014. – Vol. 68, No. 6. – P. 369–384.
- Saatcioglu O., Yapici A., Cakmak D. Quality of life, depression and anxiety in alcohol dependence // *Drug and Alcohol Review.* – 2008. – Vol. 27, No. 1. – P. 83–90.
- Anthenelli R.M., Schuckit M.A. Affective and anxiety disorders and alcohol and drug dependence: Diagnosis and treatment // *J Addict Dis.* – 1993. – Vol. 12, No. 3. – P. 73–87.
- Davis L.L., Rush J.A., Wisniewski S.R., Rice K., Cassano P., Jewell M.E., Biggs M.M., Shores-Wilson K., Balasubramani G.K., Husain M.M., Quitkin F.M., McGrath P.J. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: an exploratory analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression cohort // *Compr Psychiatry.* – 2005. – Vol. 46, No. 2. – P. 81–89.
- Kessler R.C., Nelson C.B., McGonagle K.A. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization // *Am J Orthopsychiatry.* – 1996. – Vol. 66, No. 1. – P. 17–31.
- Gofman A.G. Klinicheskaya narkologiya. – 2-e izd. – M.: ООО «Izdatel'stvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"», 2017. – S. 122–163.
- Anthenelli R.M. Focus on: comorbid mental health disorders // *Alcohol Res Health.* – 2010. – Vol. 33, No. 1–2. – P. 109–117.
- Sher L., Stanley B.H., Harkavy-Friedman J.M., Carballo J.J., Arendt M., Brent D.A., Sperling D., Lizardi D., Mann J.J., Oquendo M.A. Depressed patients with co-occurring alcohol use disorders: a unique patient population // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69, No. 6. – P. 907–915.
- Weissman M.M., Roger C.B., Canino G.J., Faravelli C., Greenwald S., Hwu H.G., Joyce P.R., Karam E.G., Lee C.K., Lellouch J., Lépine J.P., Newman S.C., Rubio-Stipec M., Wells J.E., Wickramaratne P.J., Wittchen H., Yeh E.K. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276, No. 4. – P. 293–299.
- Levola J., Aalto M., Holopainen A., Cieza A., Pitkänen T. Health-related quality of life in alcohol dependence: a systematic literature review with a specific focus on the role of depression and other psychopathology // *Nord J Psychiatry.* – 2014. – Vol. 68, No. 6. – P. 369–384.
- Saatcioglu O., Yapici A., Cakmak D. Quality of life, depression and anxiety in alcohol dependence // *Drug and Alcohol Review.* – 2008. – Vol. 27, No. 1. – P. 83–90.

10. Cornelius J.R., Salloum I.M., Mezzich J., Cornelius M.D., Fabrega H. Jr., Ehler J.G., Ulrich R.F., Thase M.E., Mann J.J. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152, Iss. 3. – P. 358–364.
11. Sher L., Oquendo M.A., Galfalvy H.C., Grunebaum M.F., Burke A.K., Zalsman G., Mann J.J. The relationship of aggression to suicidal behavior in depressed patients with a history of alcoholism // *Addict Behav.* – 2005. – Vol. 30, Iss. 6. – P. 1144–1153.
12. Forty L., Smith D., Jones L., Jones I., Caesar S., Cooper C., Fraser C., Gordon-Smith K., Hyde S., Farmer A., McGuffin P., Craddock N. Clinical differences between bipolar and unipolar depression // *The British Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 192, No. 5. – P. 388–389.
13. Pringuey D., Cherikh F., Lunacek S., Giordana B., Fakra E., Belzeaux R., Adida M., Azorin J.M. Comorbidity of affective disorders and alcohol use disorder // *L'Encéphale*. – 2014. – Vol. 40, No. 3. – P. 3–7.
14. Schomerus G., Lucht M., Holzinger A., Matschinger H., Carta M.G., Angermeyer M.C. The Stigma of alcohol dependence compared with other mental disorders: a review of population studies // *Alcohol Alcohol*. – 2011. – Vol. 46, No. 2. – P. 105–112.
15. Boden J.M., Fergusson D.M. Alcohol and depression // *Addiction*. – 2011. – Vol. 106, Iss. 5. – P. 906–914.
16. Gilman S.E., Abraham H.D. A longitudinal study of the order of onset of alcohol dependence and major depression // *Drug Alcohol Depend.* – 2001. – Vol. 63, Iss. 3. – P. 277–286.
17. Альтшулер В. Б. Патологическое влечение к алкоголю. – М.: Имидж, 1994. – С. 34–37.
18. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
19. Николишин А.Е., Гофман А.Г., Кибитов А.О. Алкогольная зависимость и депрессия: дофаминовая нейромедиация как ключ к изучению коморбидности // *Наркология*. – 2016. – № 8. – С. 80–87.
20. Меликсетян А.С. Роль факторов, способствующих развитию рецидивов хронического алкоголизма у больных с короткими и длительными ремиссиями // *Наркология*. – 2011. – Т. 10, № 1 (109). – С. 75–81.
21. Cleare A.J., Lena J.R. Biological Models of Unipolar Depression // *The Wiley-Blackwell Handbook of Mood Disorders*. – Wiley-Blackwell, 2013. – P. 39–55.
22. Hasin D.S., Grant B.F. Major depression in 6050 former drinkers: association with past alcohol dependence // *Archives of General Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59, No. 9. – P. 794–800.
23. Fergusson D.M., Boden J.M., Horwood L.J. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression // *Archives of General Psychiatry*. – 2009. – Vol. 66, No. 3. – P. 260–266.
24. Boschloo L., Vogelzangs N., van den Brink W., Smit J.H., Veltman D.J., Beekman A.T., Penninx B.W. Alcohol use disorders and the course of depressive and anxiety disorders // *Br J Psychiatry*. – 2012. – Vol. 200, No. 6. – P. 476–484.
25. Гофман А.Г., Ойфе И.А. Алкоголизм и эндогенные депрессии // *Депрессии и коморбидные расстройства: монография / под ред. проф. А.Б. Смулевича*. – М., 1997. – С. 124–136.
26. Гофман А.Г. Эндогенные депрессивные состояния и злоупотребление алкоголем // *Вопросы наркологии*. – 2014. – № 3. – С. 120–126.
27. Brady K.T., Verduin M.L., Tolliver B.K. Treatment of patients comorbid for addiction and other psychiatric disorders // *Curr Psychiatry Rep.* – 2007. – Vol. 9, No. 5. – P. 374–380.
28. Bienvu O.J., Davydova D.S., Kendler K.S. Psychiatric “diseases” versus behavioral disorders and degree of genetic influence // *Psychol Med.* – 2011. – Vol. 41, Iss. 1. – P. 33–40.
29. Ducci F., Goldman D. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol // *Addiction*. – 2008. – Vol. 103, Iss. 9. – P. 1414–1428.
30. Kertes D.A., Kalsi G., Prescott C.A., Kuo P.H., Patterson D.G., Walsh D., Kendler K.S., Riley B.P. Neurotransmitter and neuromodulator genes associated with a history of depressive symptoms in individuals with alcohol dependence // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2011. – Vol. 35, Iss. 3. – P. 496–505.
31. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research // *Pharmacogenetics*. – 1998. – Vol. 8, No. 4. – P. 283–289.
32. Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2017. – № 1. – С. 2–13.
33. Crettol S., de Leon J., Hiemke C., Eap C.B. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine // *Clin Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 95, No. 3. – P. 254–257.
34. Крылов Е.Н. Депрессивные расстройства у больных алкогольной зависимостью // *Наркология*. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 42–49.
35. Almeida-Filho N., Lessa I., Magalhaes L., Araujo M.J., Aquino E., de Jesus M.J. Co-occurrence patterns of anxiety, depression and alcohol use disorders // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2007. – Vol. 257, Iss. 7. – P. 423–431.
36. Amato L., Minozzi S., Vecchi S., Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Iss. 3, Art. No. CD005063.
37. Schaefer T.J., Hafner J.W. Are benzodiazepines effective for alcohol withdrawal? // *Ann Emerg Med.* – 2013. – Vol. 62, Iss. 1. – P. 34–35.
38. Шацберг А.Ф., Коил Д.О., ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии / пер. с англ., под общ. ред. акад. Смулевича А.Б., проф. Иванова С.В. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 473–479.
39. Minozzi S., Amato L., Vecchi S., Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Iss. 3, Art. No. CD005064.
10. Cornelius J.R., Salloum I.M., Mezzich J., Cornelius M.D., Fabrega H. Jr., Ehler J.G., Ulrich R.F., Thase M.E., Mann J.J. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152, Iss. 3. – P. 358–364.
11. Sher L., Oquendo M.A., Galfalvy H.C., Grunebaum M.F., Burke A.K., Zalsman G., Mann J.J. The relationship of aggression to suicidal behavior in depressed patients with a history of alcoholism // *Addict Behav.* – 2005. – Vol. 30, Iss. 6. – P. 1144–1153.
12. Forty L., Smith D., Jones L., Jones I., Caesar S., Cooper C., Fraser C., Gordon-Smith K., Hyde S., Farmer A., McGuffin P., Craddock N. Clinical differences between bipolar and unipolar depression // *The British Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 192, No. 5. – P. 388–389.
13. Pringuey D., Cherikh F., Lunacek S., Giordana B., Fakra E., Belzeaux R., Adida M., Azorin J.M. Comorbidity of affective disorders and alcohol use disorder // *L'Encéphale*. – 2014. – Vol. 40, No. 3. – P. 3–7.
14. Schomerus G., Lucht M., Holzinger A., Matschinger H., Carta M.G., Angermeyer M.C. The Stigma of alcohol dependence compared with other mental disorders: a review of population studies // *Alcohol Alcohol*. – 2011. – Vol. 46, No. 2. – P. 105–112.
15. Boden J.M., Fergusson D.M. Alcohol and depression // *Addiction*. – 2011. – Vol. 106, Iss. 5. – P. 906–914.
16. Gilman S.E., Abraham H.D. A longitudinal study of the order of onset of alcohol dependence and major depression // *Drug Alcohol Depend.* – 2001. – Vol. 63, Iss. 3. – P. 277–286.
17. Al'tshuler V. B. Patologicheskoe vlechenie k alkogolyu. – M.: Imidzh, 1994. – S. 34–37.
18. Mosolov S.N. Sovremennyye biologicheskie gipotezy rekurrentnoi depressii (obzor) // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. – 2012. – T. 112, № 11–2. – S. 29–40.
19. Nikolishin A.E., Gofman A.G., Kibitov A.O. Alkogol'naya zavisimost' i depressiya: dofaminovaya neiromediatsiya kak klyuch k izucheniyu komorbidnosti // *Narkologiya*. – 2016. – № 8. – S. 80–87.
20. Meliksetyan A.S. Rol' faktorov, sposobstvuyushchikh razvitiyu retsidivov khronicheskogo alkogolizma u bol'nykh s korotkimi i dlitel'nymi remissiyami // *Narkologiya*. – 2011. – T. 10, № 1 (109). – S. 75–81.
21. Cleare A.J., Lena J.R. Biological Models of Unipolar Depression // *The Wiley-Blackwell Handbook of Mood Disorders*. – Wiley-Blackwell, 2013. – P. 39–55.
22. Hasin D.S., Grant B.F. Major depression in 6050 former drinkers: association with past alcohol dependence // *Archives of General Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59, No. 9. – P. 794–800.
23. Fergusson D.M., Boden J.M., Horwood L.J. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression // *Archives of General Psychiatry*. – 2009. – Vol. 66, No. 3. – P. 260–266.
24. Boschloo L., Vogelzangs N., van den Brink W., Smit J.H., Veltman D.J., Beekman A.T., Penninx B.W. Alcohol use disorders and the course of depressive and anxiety disorders // *Br J Psychiatry*. – 2012. – Vol. 200, No. 6. – P. 476–484.
25. Gofman A.G., Oife I.A. Alkogolizm i endogennyye depressii // *Depressii i komorbidnyye rasstroistva: monografiya / pod red. prof. A.B. Smulevicha*. – M., 1997. – S. 124–136.
26. Gofman A.G. Endogennyye depressivnyye sostoyaniya i zloupotrebleniye alkogolem // *Voprosy narkologii*. – 2014. – № 3. – S. 120–126.
27. Brady K.T., Verduin M.L., Tolliver B.K. Treatment of patients comorbid for addiction and other psychiatric disorders // *Curr Psychiatry Rep.* – 2007. – Vol. 9, No. 5. – P. 374–380.
28. Bienvu O.J., Davydova D.S., Kendler K.S. Psychiatric “diseases” versus behavioral disorders and degree of genetic influence // *Psychol Med.* – 2011. – Vol. 41, Iss. 1. – P. 33–40.
29. Ducci F., Goldman D. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol // *Addiction*. – 2008. – Vol. 103, Iss. 9. – P. 1414–1428.
30. Kertes D.A., Kalsi G., Prescott C.A., Kuo P.H., Patterson D.G., Walsh D., Kendler K.S., Riley B.P. Neurotransmitter and neuromodulator genes associated with a history of depressive symptoms in individuals with alcohol dependence // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2011. – Vol. 35, Iss. 3. – P. 496–505.
31. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research // *Pharmacogenetics*. – 1998. – Vol. 8, No. 4. – P. 283–289.
32. Kibitov A.O., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. Farmakogeneticheskii podkhod k povysheniyu effektivnosti i bezopasnosti antipsikhoticheskoy farmakoterapii shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2017. – № 1. – S. 2–13.
33. Crettol S., de Leon J., Hiemke C., Eap C.B. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine // *Clin Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 95, No. 3. – P. 254–257.
34. Krylov E.N. Depressivnyye rasstroistva u bol'nykh alkogol'noi zavisimost'yu // *Narkologiya*. – 2004. – T. 3, № 4. – S. 42–49.
35. Almeida-Filho N., Lessa I., Magalhaes L., Araujo M.J., Aquino E., de Jesus M.J. Co-occurrence patterns of anxiety, depression and alcohol use disorders // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2007. – Vol. 257, Iss. 7. – P. 423–431.
36. Amato L., Minozzi S., Vecchi S., Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Iss. 3, Art. No. CD005063.
37. Schaefer T.J., Hafner J.W. Are benzodiazepines effective for alcohol withdrawal? // *Ann Emerg Med.* – 2013. – Vol. 62, Iss. 1. – P. 34–35.
38. Shatsberg A.F., Koil D.O., DeBattista Ch. Rukovodstvo po klinicheskoy psikhofarmakologii / per. s angl., pod obshch. red. akad. Smulevicha A.B., prof. Ivanova S.V. – M.: MEDpress-inform, 2013. – S. 473–479.
39. Minozzi S., Amato L., Vecchi S., Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Iss. 3, Art. No. CD005064.

40. Griffin C.E., Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects // *Ochsner J.* – 2013. – Vol. 13, No. 2. – P. 214–223.
41. Spina E., Pisani F., Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update // *Clin Pharmacokinet.* – 1996. – Vol. 31, No. 3. – P. 198–214.
42. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 759–771.
43. Kishi T., Sevy S., Chekuri R., Correll C.U. Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74, No. 7. – P. 642–654.
44. Mayo-Smith M.F., Beecher L.H., Fischer T.L., Gorelick D.A., Guillaume J.L., Hill A., Jara G., Kasser C., Melbourne J. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164, No. 13. – P. 1405–1412.
45. Grosshans M., Mutschler J., Luderer M., Mann K., Kiefer F. Agomelatine Is Effective in Reducing Insomnia in Abstinent Alcohol-Dependent Patients // *Clin Neuropharmacol.* – 2014. – Vol. 37, No. 1. – P. 6–8.
46. Kolla B.P., Mansukhani M.P., Schneekloth T. Pharmacological treatment of insomnia in alcohol recovery: a systematic review // *Alcohol Alcohol.* – 2011. – Vol. 46, No. 5. – P. 578–585.
47. DeVido J.J., Weiss R.D. Treatment of the Depressed Alcoholic Patient // *Curr Psychiatry Rep.* – 2012. – Vol. 14, No. 6. – P. 610–618.
48. Крупицкий Е.М., Руденко А.А., Цой М.В., Незнанова О.Н., Бураков А.М., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я., Звартау Э.Э., Фланнери Б., Креbaum С. Феноменология патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии: связь с рецидивом заболевания // *Вопросы наркологии.* – 2003. – № 6. – С. 15–19.
49. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 3 – С. 2–10.
50. Pettinati H.M. Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence // *Biol Psychiatry.* – 2004. – Vol. 56, Iss. 10. – P. 785–792.
51. MacQueen G., Born L., Steiner M. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: its profile and use in psychiatric disorders // *CNS Drug Rev.* – 2001. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 1–24.
52. Owens M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine // *Biol Psychiatry.* – 2001. – Vol. 50, Iss. 5. – P. 345–350.
53. Анохина И.П. Алкоголизм и депрессия – взаимосвязь биологических механизмов // *Российский психиатрический журнал.* – 1998. – № 6. – С. 30–33.
54. Martin-Soelch C. Is depression associated with dysfunction of the central reward system? // *Biochem Soc Trans.* – 2009. – Vol. 37, Iss. 1. – P. 313–317.
55. Proulx C.D., Hikosaka O., Malinow R. Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors // *Nature Neuroscience.* – 2014. – Vol. 17. – P. 1146–1152.
56. Whitton A.E., Treadway M.T., Pizzagalli D.A. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia // *Curr Opin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 28, No. 1. – P. 7–12.
57. Moak D.H., Anton R.F., Latham P.K., Voronin K.E., Waid R.L., Durazo-Arvizu R. Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23, Iss. 6. – P. 553–562.
58. Pettinati H.M., Oslin D.W., Kampman K.M., Dundon W.D., Xie H., Gallis T.L., Dackis C.A., O'Brien C.P. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167, Iss. 6. – P. 668–675.
59. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H., Covault J., Feinn R., Arias A.J., Pettinati H., Oncken C. A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset [corrected] and 5-hydroxytryptamine transporter-linked promoter region genotype // *J Clin Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 31, No. 1. – P. 22–30.
60. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H. Post-treatment outcomes in a double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2012. – Vol. 36, Iss. 4. – P. 739–744.
61. Cornelius J.R., Salloum I.M., Ehler J.G., Jarrett P.J., Cornelius M.D., Perel J.M., Thase M.E., Black A. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial // *Arch Gen Psychiatry.* – 1997. – Vol. 54, No. 8. – P. 700–705.
62. Cornelius J.R., Bukstein O.G., Wood D.S., Kirisci L., Douaihy A., Clark D.B. Double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in adolescents with comorbid major depression and an alcohol use disorder // *Addict Behav.* – 2009. – Vol. 34, Iss. 10. – P. 905–909.
63. Kranzler H.R., Burleson J.A., Korner P., Del Boca F.K., Bohn M.J., Brown J., Liebowitz N. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152, Iss. 3. – P. 391–397.
64. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // *Вопросы наркологии.* – 2013. – № 6. – С. 40–59.
65. Koch S., Perry K.W., Nelson D.L., Conway R.G., Threlkeld P.G., Bymaster F.P. R-fluoxetine increases extracellular DA, NE, as well as 5-HT in rat prefrontal cortex and hypothalamus: an in vivo microdialysis and receptor binding study // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27, No. 6. – P. 949–959.
66. Miguez C., Fernandez-Aedo I., Torrecilla M., Grandoso L., Ugedo L. α 2-Adrenoceptors mediate the acute inhibitory effect of fluoxetine on locus coeruleus noradrenergic neurons // *Neuropharmacology.* – 2009. – Vol. 56, Iss. 6–7. – P. 1068–1073.
40. Griffin C.E., Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects // *Ochsner J.* – 2013. – Vol. 13, No. 2. – P. 214–223.
41. Spina E., Pisani F., Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update // *Clin Pharmacokinet.* – 1996. – Vol. 31, No. 3. – P. 198–214.
42. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 759–771.
43. Kishi T., Sevy S., Chekuri R., Correll C.U. Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74, No. 7. – P. 642–654.
44. Mayo-Smith M.F., Beecher L.H., Fischer T.L., Gorelick D.A., Guillaume J.L., Hill A., Jara G., Kasser C., Melbourne J. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164, No. 13. – P. 1405–1412.
45. Grosshans M., Mutschler J., Luderer M., Mann K., Kiefer F. Agomelatine Is Effective in Reducing Insomnia in Abstinent Alcohol-Dependent Patients // *Clin Neuropharmacol.* – 2014. – Vol. 37, No. 1. – P. 6–8.
46. Kolla B.P., Mansukhani M.P., Schneekloth T. Pharmacological treatment of insomnia in alcohol recovery: a systematic review // *Alcohol Alcohol.* – 2011. – Vol. 46, No. 5. – P. 578–585.
47. DeVido J.J., Weiss R.D. Treatment of the Depressed Alcoholic Patient // *Curr Psychiatry Rep.* – 2012. – Vol. 14, No. 6. – P. 610–618.
48. Крупицкий Е.М., Руденко А.А., Цой М.В., Незнанова О.Н., Бураков А.М., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я., Звартау Э.Э., Фланнери Б., Креbaum С. Феноменология патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии: связь с рецидивом заболевания // *Вопросы наркологии.* – 2003. – № 6. – С. 15–19.
49. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 3 – С. 2–10.
50. Pettinati H.M. Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence // *Biol Psychiatry.* – 2004. – Vol. 56, Iss. 10. – P. 785–792.
51. MacQueen G., Born L., Steiner M. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: its profile and use in psychiatric disorders // *CNS Drug Rev.* – 2001. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 1–24.
52. Owens M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine // *Biol Psychiatry.* – 2001. – Vol. 50, Iss. 5. – P. 345–350.
53. Анохина И.П. Алкоголизм и депрессия – взаимосвязь биологических механизмов // *Российский психиатрический журнал.* – 1998. – № 6. – С. 30–33.
54. Martin-Soelch C. Is depression associated with dysfunction of the central reward system? // *Biochem Soc Trans.* – 2009. – Vol. 37, Iss. 1. – P. 313–317.
55. Proulx C.D., Hikosaka O., Malinow R. Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors // *Nature Neuroscience.* – 2014. – Vol. 17. – P. 1146–1152.
56. Whitton A.E., Treadway M.T., Pizzagalli D.A. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia // *Curr Opin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 28, No. 1. – P. 7–12.
57. Moak D.H., Anton R.F., Latham P.K., Voronin K.E., Waid R.L., Durazo-Arvizu R. Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23, Iss. 6. – P. 553–562.
58. Pettinati H.M., Oslin D.W., Kampman K.M., Dundon W.D., Xie H., Gallis T.L., Dackis C.A., O'Brien C.P. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167, Iss. 6. – P. 668–675.
59. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H., Covault J., Feinn R., Arias A.J., Pettinati H., Oncken C. A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset [corrected] and 5-hydroxytryptamine transporter-linked promoter region genotype // *J Clin Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 31, No. 1. – P. 22–30.
60. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H. Post-treatment outcomes in a double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2012. – Vol. 36, Iss. 4. – P. 739–744.
61. Cornelius J.R., Salloum I.M., Ehler J.G., Jarrett P.J., Cornelius M.D., Perel J.M., Thase M.E., Black A. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial // *Arch Gen Psychiatry.* – 1997. – Vol. 54, No. 8. – P. 700–705.
62. Cornelius J.R., Bukstein O.G., Wood D.S., Kirisci L., Douaihy A., Clark D.B. Double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in adolescents with comorbid major depression and an alcohol use disorder // *Addict Behav.* – 2009. – Vol. 34, Iss. 10. – P. 905–909.
63. Kranzler H.R., Burleson J.A., Korner P., Del Boca F.K., Bohn M.J., Brown J., Liebowitz N. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152, Iss. 3. – P. 391–397.
64. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // *Вопросы наркологии.* – 2013. – № 6. – С. 40–59.
65. Koch S., Perry K.W., Nelson D.L., Conway R.G., Threlkeld P.G., Bymaster F.P. R-fluoxetine increases extracellular DA, NE, as well as 5-HT in rat prefrontal cortex and hypothalamus: an in vivo microdialysis and receptor binding study // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27, No. 6. – P. 949–959.
66. Miguez C., Fernandez-Aedo I., Torrecilla M., Grandoso L., Ugedo L. α 2-Adrenoceptors mediate the acute inhibitory effect of fluoxetine on locus coeruleus noradrenergic neurons // *Neuropharmacology.* – 2009. – Vol. 56, Iss. 6–7. – P. 1068–1073.

67. Pálvimáki E.P., Roth B.L., Majasuo H., Laakso A., Kuoppamáki M., Syvälahti E., Hietala J. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2C} receptor // *Psychopharmacology* (Berl). – 1996. – Vol. 126, Iss. 3. – P. 234–240.
68. Cipriani A., Santilli C., Furukawa T.A., Signoretti A., Nakagawa A., McGuire H., Churchill R., Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Iss. 2, Art. No. CD006532.
69. Ramsberg J., Asseburg C., Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, Iss. 8.
70. Muhonen L.H., Lahti J., Alho H., Lönnqvist J., Haukka J., Saarikoski S.T. Serotonin transporter polymorphism as a predictor for escitalopram treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence // *Psychiatry Res.* – 2011. – Vol. 186, Iss. 1. – P. 53–57.
71. Muhonen L.H., Lönnqvist J., Juva K., Alho H. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69, Iss. 3. – P. 392–399.
72. Muhonen L.H., Lönnqvist J., Lahti J., Alho H. Age at onset of first depressive episode as a predictor for escitalopram treatment of major depression comorbid with alcohol dependence // *Psychiatry Res.* – 2009. – Vol. 167, Iss. 1–2. – P. 115–122.
73. Altıntoprak A.E., Zorlu N., Coskunol H., Akdeniz F., Kitapcioglu G. Effectiveness and tolerability of mirtazapine and amitriptyline in alcoholic patients with co-morbid depressive disorder: a randomized, double-blind study // *Hum Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 23, No. 4. – P. 313–319.
74. Donoghue K., Elzerbi C., Saunders R., Whittington C., Pilling S., Drummond C. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis // *Addiction.* – 2015. – Vol. 110, Iss. 6. – P. 920–930.
75. Jørgensen C.H., Pedersen B., Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2011. – Vol. 35, Iss. 10. – P. 1749–1758.
76. Rösner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S., Lehert P., Vecchi S., Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Iss. 9, Art. No. CD004332.
77. Streecon C., Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Alcohol Alcohol.* – 2001. – Vol. 36, No. 6. – P. 544–552.
78. Goldstein M., Anagnoste B., Lauber E., Mckeregham M.R. Inhibition of dopamine-beta-hydroxylase by disulfiram // *Life Sci* (1962). – 1964. – Vol. 3, No. 7. – P. 763–767.
79. Petrakis I.L., Carroll K.M., Nich C., Gordon L.T., McCance-Katz E.F., Frankforter T., Rounsaville B.J. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts // *Addiction.* – 2000. – Vol. 95, Iss. 2. – P. 219–228.
80. Arias A.J., Gelernter J., Gueorguieva R., Ralevski E., Petrakis I.L. Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans // *Am J Addict.* – 2014. – Vol. 23, Iss. 3. – P. 288–293.
81. Haile C.N., Kosten T.R., Kosten T.A. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: cocaine, amphetamine and methamphetamine // *Am J Drug Alcohol Abuse.* – 2009. – Vol. 35, No. 3. – P. 161–177.
82. Крупицкий Е.М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования // *Вопросы наркологии.* – 2003. – № 1. – С. 51–61.
83. Dean A.J., Saunders J.B., Jones R.T., Young R.M., Connor J.P., Lawford B.R. Does naltrexone treatment lead to depression? Findings from a randomized controlled trial in subjects with opioid dependence // *J Psychiatry Neurosci.* – 2006. – Vol. 31, No. 1. – P. 38–45.
84. Brown N., Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life // *Med Hypotheses.* – 2009. – Vol. 72, Iss. 3. – P. 333–337.
85. Mischoulon D., Hylek L., Yeung A.S., Clain A.J., Baer L., Cusin C., Ionescu D.F., Alpert J.E., Soskin D.P., Fava M. Randomized, proof-of-concept trial of low dose naltrexone for patients with breakthrough symptoms of major depressive disorder on antidepressants // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 208. – P. 6–14.
86. Kranzler H.R., Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2001. – Vol. 25, No. 9. – P. 1335–1341.
87. Skinner M.D., Lahmek P., Pham H., Aubin H.J. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, Iss. 2.
88. Farren C.K., Scimeca M., Wu R., Malley S.O. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline with naltrexone for alcohol dependence // *Drug Alcohol Depend.* – 2009. – Vol. 99, Iss. 1–3. – P. 317–321.
89. Witte J., Bentley K., Evins A.E., Clain A.J., Baer L., Pedrelli P., Fava M., Mischoulon D. A randomized, controlled, pilot study of acamprosate added to escitalopram in adults with major depressive disorder and alcohol use disorder // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32, No. 6. – P. 787–796.
90. Adamson S.J., Sellman J.D., Foulds J.A., Frampton C.M., Deering D., Dunn A., Berks J., Nixon L., Cape G. A randomized trial of combined citalopram and naltrexone for nonabstinent outpatients with co-occurring alcohol dependence and major depression // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35, No. 2. – P. 143–149.
91. Stella L., Addolorato G., Rinaldi B., Capuano A., Berrino L., Rossi F., Maione S. An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients // *Pharmacol Res.* – 2008. – Vol. 57, Iss. 4. – P. 312–317.
92. Kenna G.A., Zywiak W.H., McGeary J.E., Leggio L., McGeary C., Wang S., Grenga A., Swift R.M. A within-group design of nontreatment seeking 5-HTTLPR genotyped alcohol-dependent subjects receiving ondansetron and sertraline // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2009. – Vol. 33, No. 2. – P. 315–323.
67. Pálvimáki E.P., Roth B.L., Majasuo H., Laakso A., Kuoppamáki M., Syvälahti E., Hietala J. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2C} receptor // *Psychopharmacology* (Berl). – 1996. – Vol. 126, Iss. 3. – P. 234–240.
68. Cipriani A., Santilli C., Furukawa T.A., Signoretti A., Nakagawa A., McGuire H., Churchill R., Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Iss. 2, Art. No. CD006532.
69. Ramsberg J., Asseburg C., Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, Iss. 8.
70. Muhonen L.H., Lahti J., Alho H., Lönnqvist J., Haukka J., Saarikoski S.T. Serotonin transporter polymorphism as a predictor for escitalopram treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence // *Psychiatry Res.* – 2011. – Vol. 186, Iss. 1. – P. 53–57.
71. Muhonen L.H., Lönnqvist J., Juva K., Alho H. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69, Iss. 3. – P. 392–399.
72. Muhonen L.H., Lönnqvist J., Lahti J., Alho H. Age at onset of first depressive episode as a predictor for escitalopram treatment of major depression comorbid with alcohol dependence // *Psychiatry Res.* – 2009. – Vol. 167, Iss. 1–2. – P. 115–122.
73. Altıntoprak A.E., Zorlu N., Coskunol H., Akdeniz F., Kitapcioglu G. Effectiveness and tolerability of mirtazapine and amitriptyline in alcoholic patients with co-morbid depressive disorder: a randomized, double-blind study // *Hum Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 23, No. 4. – P. 313–319.
74. Donoghue K., Elzerbi C., Saunders R., Whittington C., Pilling S., Drummond C. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis // *Addiction.* – 2015. – Vol. 110, Iss. 6. – P. 920–930.
75. Jørgensen C.H., Pedersen B., Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2011. – Vol. 35, Iss. 10. – P. 1749–1758.
76. Rösner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S., Lehert P., Vecchi S., Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Iss. 9, Art. No. CD004332.
77. Streecon C., Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Alcohol Alcohol.* – 2001. – Vol. 36, No. 6. – P. 544–552.
78. Goldstein M., Anagnoste B., Lauber E., Mckeregham M.R. Inhibition of dopamine-beta-hydroxylase by disulfiram // *Life Sci* (1962). – 1964. – Vol. 3, No. 7. – P. 763–767.
79. Petrakis I.L., Carroll K.M., Nich C., Gordon L.T., McCance-Katz E.F., Frankforter T., Rounsaville B.J. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts // *Addiction.* – 2000. – Vol. 95, Iss. 2. – P. 219–228.
80. Arias A.J., Gelernter J., Gueorguieva R., Ralevski E., Petrakis I.L. Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans // *Am J Addict.* – 2014. – Vol. 23, Iss. 3. – P. 288–293.
81. Haile C.N., Kosten T.R., Kosten T.A. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: cocaine, amphetamine and methamphetamine // *Am J Drug Alcohol Abuse.* – 2009. – Vol. 35, No. 3. – P. 161–177.
82. Крупицкий Е.М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования // *Вопросы наркологии.* – 2003. – № 1. – С. 51–61.
83. Dean A.J., Saunders J.B., Jones R.T., Young R.M., Connor J.P., Lawford B.R. Does naltrexone treatment lead to depression? Findings from a randomized controlled trial in subjects with opioid dependence // *J Psychiatry Neurosci.* – 2006. – Vol. 31, No. 1. – P. 38–45.
84. Brown N., Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life // *Med Hypotheses.* – 2009. – Vol. 72, Iss. 3. – P. 333–337.
85. Mischoulon D., Hylek L., Yeung A.S., Clain A.J., Baer L., Cusin C., Ionescu D.F., Alpert J.E., Soskin D.P., Fava M. Randomized, proof-of-concept trial of low dose naltrexone for patients with breakthrough symptoms of major depressive disorder on antidepressants // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 208. – P. 6–14.
86. Kranzler H.R., Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2001. – Vol. 25, No. 9. – P. 1335–1341.
87. Skinner M.D., Lahmek P., Pham H., Aubin H.J. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, Iss. 2.
88. Farren C.K., Scimeca M., Wu R., Malley S.O. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline with naltrexone for alcohol dependence // *Drug Alcohol Depend.* – 2009. – Vol. 99, Iss. 1–3. – P. 317–321.
89. Witte J., Bentley K., Evins A.E., Clain A.J., Baer L., Pedrelli P., Fava M., Mischoulon D. A randomized, controlled, pilot study of acamprosate added to escitalopram in adults with major depressive disorder and alcohol use disorder // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32, No. 6. – P. 787–796.
90. Adamson S.J., Sellman J.D., Foulds J.A., Frampton C.M., Deering D., Dunn A., Berks J., Nixon L., Cape G. A randomized trial of combined citalopram and naltrexone for nonabstinent outpatients with co-occurring alcohol dependence and major depression // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35, No. 2. – P. 143–149.
91. Stella L., Addolorato G., Rinaldi B., Capuano A., Berrino L., Rossi F., Maione S. An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients // *Pharmacol Res.* – 2008. – Vol. 57, Iss. 4. – P. 312–317.
92. Kenna G.A., Zywiak W.H., McGeary J.E., Leggio L., McGeary C., Wang S., Grenga A., Swift R.M. A within-group design of nontreatment seeking 5-HTTLPR genotyped alcohol-dependent subjects receiving ondansetron and sertraline // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2009. – Vol. 33, No. 2. – P. 315–323.

93. Kenna G.A., Zywiak W.H., Swift R.M., McGeary J.E., Clifford J.S., Shoaff J.R., Fricchione S., Brickley M., Beaucage K., Haass-Koffler C.L., Leggio L. Ondansetron and sertraline may interact with 5-HTTLPR and DRD4 polymorphisms to reduce drinking in non-treatment seeking alcohol-dependent women: exploratory findings // *Alcohol*. – 2014. – Vol. 48, No. 6. – P. 515–522.
94. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H., Covault J. 5-HTTLPR genotype and daily negative mood moderate the effects of sertraline on drinking intensity // *Addict Biol*. – 2013. – Vol. 18, No. 6. – P. 1024–1031.
95. Arbaizar B., Diersen-Sotos T., Gmez-Acebo I., Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis // *Actas Esp Psiquiatr*. – 2010. – Vol. 38, No. 1. – P. 8–12.
96. Blodgett J.C., Del Re A.C., Maisel N.C., Finney J.W. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2014. – Vol. 38, No. 6. – P. 1481–1488.
97. Knapp C.M., Ciraulo D.A., Sarid-Segal O., Richardson M.A., Devine E., Streeter C.C., Oscar-Berman M., Surprise C., Colaneri L., Putnam M., Waters M., Richbault C. Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders // *J Clin Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 35, No. 1. – P. 34–42.
98. Leung J.G., Hall-Flavin D., Nelson S., Schmidt K.A., Schak K.M. The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence // *Ann Pharmacother*. – 2015. – Vol. 49, Iss. 8. – P. 897–906.
99. Pani P.P., Trogu E., Pacini M., Maremmani I. Anticonvulsants for alcohol dependence // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – Iss. 2, Art. No. CD008544.
100. Вейн А.М., Мосолов С.Н. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – СПб: Медицинское информационное агентство, 1994.
101. Кибитов А.О. Фармакогенетика болезней зависимости от психоактивных веществ // *Наркология*. – 2015. – № 11. – С. 61–74.
102. Cho S.B., Aliev F., Clark S.L., Adkins A.E., Edenberg H.J., Bucholz K.K., Porjesz B., Dick D.M. Using Patterns of Genetic Association to Elucidate Shared Genetic Etiologies Across Psychiatric Disorders // *Behav Genet*. – 2017. – Vol. 47, Iss. 4. – P. 405–415.
103. Edwards A.C., Aliev F., Bierut L.J., Bucholz K.K., Edenberg H., Hesselbrock V., Kramer J., Kuperman S., Nurnberger J.I., Schuckit M.A., Porjesz B., Dick D.M. Genome-wide association study of comorbid depressive syndrome and alcohol dependence // *Psychiatr Genet*. – 2012. – Vol. 22, No. 1. – P. 31–41.
104. Enoch M.A., Gorodetsky E., Hodgkinson C., Roy A., Goldman D. Functional genetic variants that increase synaptic serotonin and 5-HT3 receptor sensitivity predict alcohol and drug dependence // *Mol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 16, No. 11. – P. 1139–1146.
105. Seneviratne C., Franklin J., Beckett K., Ma J.Z., Ait-Daoud N., Payne T.J., Johnson B.A., Li M.D. Association, interaction, and replication analysis of genes encoding serotonin transporter and 5-HT3 receptor subunits A and B in alcohol dependence // *Hum Genet*. – 2013. – Vol. 132, No. 10. – P. 1165–1176.
106. Patriquin M.A., Bauer I.E., Soares J.C., Graham D.P., Nielsen D.A. Addiction pharmacogenetics: a systematic review of the genetic variation of the dopaminergic system // *Psychiatr Genet*. – 2015. – Vol. 25, No. 5. – P. 181–193.
107. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. // *Food and Drug Administration*. – URL: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> (дата обращения: 30.06.2017).
108. Baker A.L., Thornton L.K., Hiles S., Hides L., Lubman D.I. Psychological interventions for alcohol misuse among people with co-occurring depression or anxiety disorders: a systematic review // *J Affect Disord*. – 2012. – Vol. 139, Iss. 3. – P. 217–229.
109. Thapinta D., Skulphan S., Kittattanaipoon P. Brief cognitive behavioral therapy for depression among patients with alcohol dependence in Thailand // *Issues Ment Health Nurs*. – 2014. – Vol. 35, No. 9. – P. 689–693.
110. Riper H., Andersson G., Hunter S.B., de Wit J., Berking M., Cuijpers P. Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: a meta-analysis // *Addiction*. – 2014. – Vol. 109, No. 3. – P. 394–406.
93. Kenna G.A., Zywiak W.H., Swift R.M., McGeary J.E., Clifford J.S., Shoaff J.R., Fricchione S., Brickley M., Beaucage K., Haass-Koffler C.L., Leggio L. Ondansetron and sertraline may interact with 5-HTTLPR and DRD4 polymorphisms to reduce drinking in non-treatment seeking alcohol-dependent women: exploratory findings // *Alcohol*. – 2014. – Vol. 48, No. 6. – P. 515–522.
94. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H., Covault J. 5-HTTLPR genotype and daily negative mood moderate the effects of sertraline on drinking intensity // *Addict Biol*. – 2013. – Vol. 18, No. 6. – P. 1024–1031.
95. Arbaizar B., Diersen-Sotos T., Gmez-Acebo I., Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis // *Actas Esp Psiquiatr*. – 2010. – Vol. 38, No. 1. – P. 8–12.
96. Blodgett J.C., Del Re A.C., Maisel N.C., Finney J.W. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2014. – Vol. 38, No. 6. – P. 1481–1488.
97. Knapp C.M., Ciraulo D.A., Sarid-Segal O., Richardson M.A., Devine E., Streeter C.C., Oscar-Berman M., Surprise C., Colaneri L., Putnam M., Waters M., Richbault C. Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders // *J Clin Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 35, No. 1. – P. 34–42.
98. Leung J.G., Hall-Flavin D., Nelson S., Schmidt K.A., Schak K.M. The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence // *Ann Pharmacother*. – 2015. – Vol. 49, Iss. 8. – P. 897–906.
99. Pani P.P., Trogu E., Pacini M., Maremmani I. Anticonvulsants for alcohol dependence // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – Iss. 2, Art. No. CD008544.
100. Vein A.M., Mosolov S.N. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – СПб: Медицинское информационное агентство, 1994.
101. Kibitov A.O. Farmakogenetika boleznei zavisimosti ot psikoaktivnykh veshchestv // *Narkologiya*. – 2015. – № 11. – С. 61–74.
102. Cho S.B., Aliev F., Clark S.L., Adkins A.E., Edenberg H.J., Bucholz K.K., Porjesz B., Dick D.M. Using Patterns of Genetic Association to Elucidate Shared Genetic Etiologies Across Psychiatric Disorders // *Behav Genet*. – 2017. – Vol. 47, Iss. 4. – P. 405–415.
103. Edwards A.C., Aliev F., Bierut L.J., Bucholz K.K., Edenberg H., Hesselbrock V., Kramer J., Kuperman S., Nurnberger J.I., Schuckit M.A., Porjesz B., Dick D.M. Genome-wide association study of comorbid depressive syndrome and alcohol dependence // *Psychiatr Genet*. – 2012. – Vol. 22, No. 1. – P. 31–41.
104. Enoch M.A., Gorodetsky E., Hodgkinson C., Roy A., Goldman D. Functional genetic variants that increase synaptic serotonin and 5-HT3 receptor sensitivity predict alcohol and drug dependence // *Mol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 16, No. 11. – P. 1139–1146.
105. Seneviratne C., Franklin J., Beckett K., Ma J.Z., Ait-Daoud N., Payne T.J., Johnson B.A., Li M.D. Association, interaction, and replication analysis of genes encoding serotonin transporter and 5-HT3 receptor subunits A and B in alcohol dependence // *Hum Genet*. – 2013. – Vol. 132, No. 10. – P. 1165–1176.
106. Patriquin M.A., Bauer I.E., Soares J.C., Graham D.P., Nielsen D.A. Addiction pharmacogenetics: a systematic review of the genetic variation of the dopaminergic system // *Psychiatr Genet*. – 2015. – Vol. 25, No. 5. – P. 181–193.
107. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. // *Food and Drug Administration*. – URL: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> (дата обращения: 30.06.2017).
108. Baker A.L., Thornton L.K., Hiles S., Hides L., Lubman D.I. Psychological interventions for alcohol misuse among people with co-occurring depression or anxiety disorders: a systematic review // *J Affect Disord*. – 2012. – Vol. 139, Iss. 3. – P. 217–229.
109. Thapinta D., Skulphan S., Kittattanaipoon P. Brief cognitive behavioral therapy for depression among patients with alcohol dependence in Thailand // *Issues Ment Health Nurs*. – 2014. – Vol. 35, No. 9. – P. 689–693.
110. Riper H., Andersson G., Hunter S.B., de Wit J., Berking M., Cuijpers P. Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: a meta-analysis // *Addiction*. – 2014. – Vol. 109, No. 3. – P. 394–406.

Comorbidity of Alcohol Dependence and Depression: Severities and Singularities of Therapy

A.E. Nikolishin, V.V. Shein, A.E. Konoreva, A.O. Kibitov, A.G. Gofman

Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

Depression occurs in 25–40 % of patients with alcohol dependence (AD). Despite the effectiveness of pharmacotherapy with separately existing AD and depression, the use of drugs in comorbid pathology has not been adequately tested and is being actively studied. The variability of the effect of pharmacological agents on 45–75 % is due to genetic factors. SSRIs remain drugs of the first line and in the treatment of patients with comorbid AD and depression. When combined with drugs that block the desire for alcohol, SSRIs increase the overall effectiveness of pharmacotherapy. Pharmacotherapy should be conducted within the framework of complex treatment, which must necessarily include psychotherapy. The use of the pharmacogenetic approach can provide new opportunities for improving the selection and tolerability of pharmacotherapy and improving the quality of life of patients. To search for scientific and medical information, we used PubMed and eLIBRARY.RU electronic libraries with the use of filters and keywords. Data from systematic reviews, meta-analyses and randomized clinical trials over the past 20 years were reviewed.

KEY WORDS: alcohol dependence, depression, comorbidity, pharmacotherapy, pharmacogenetics

CONTACT: aenikolishin@gmail.com

Нарушения социального познания при пограничном расстройстве личности как важная мишень психотерапии

К.Е. Бениашвили¹, А.Б. Холмогорова^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», кафедра клинической психологии и психотерапии, Москва, Россия

² Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН имени В.П. Сербского» Минздрава России, лаборатория клинической психологии и психотерапии, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

В статье дан краткий обзор современных исследований нарушений социального познания при пограничном расстройстве личности (ПРЛ), приведены данные сравнительного эмпирического исследования нарушений социального познания у пациентов с ПРЛ и в популяционной выборке. Обсуждается вопрос специфики нарушений социального познания при ПРЛ и обусловленный этой спецификой выбор мишеней психотерапии.

Методика. Всего было обследовано 87 человек, из них 37 пациентов с диагнозом F 60.31 по МКБ 10 – эмоционально неустойчивое расстройство личности, пограничный тип, и 50 человек из популяционной выборки комплексом из трех методик: Шкала дисфункциональных убеждений (PBQ-BPD), тест «Понимание психического состояния по глазам» (Eyes test), шкала «Индекс межличностной реактивности» (Interpersonal Reactivity Index – IRI).

Результаты. Выявлено, что, хотя количество ошибок распознавания психического состояния человека по глазам не различается в клинической и популяционной выборках, качество ошибок у пациентов с ПРЛ имеет свою специфику – такие больные наиболее склонны к негативным интерпретациям. Показано, что пациенты с ПРЛ оценивают себя как склонных к большему проявлению эмпатической заботы и более высокому уровню дистресса при столкновении с ситуациями переживания сильных негативных эмоций другими людьми. Выявленные связи между чертами ПРЛ и показателями эмпатии позволяют выдвинуть предположения относительно механизмов ее нарушений.

Выводы. Необходима целенаправленная психотерапевтическая работа с негативными интерпретациями, направленная на снижение общего уровня стресса в процессе коммуникаций у больных с ПРЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пограничное расстройство личности, социальное познание, эмпатия, эмпатический дистресс, психотерапия

КОНТАКТЫ: k.beniashvili@gmail.com, psyllab2006@yandex.ru

Актуальность

Люди, страдающие пограничным расстройством личности (ПРЛ), в силу определенных психических причин не могут построить вокруг себя гармоничные социальные связи. Они импульсивны, часто проявляют агрессию, имеют интенсивные и частые смены настроения, их отношения с другими нестабильны и непредсказуемы, непредсказуемы также и их социальные планы. Эти феномены состоят из различных негативных эмоций: сменяющих друг друга страха, гнева, тревоги, депрессии, чувства вины и стыда с неконтролируемой интенсивностью и продолжительностью. Это тяжелое личностное расстройство манифестирует в раннем подростковом возрасте и также характеризуется нестабильными межличностными отношениями и разрушительными, угрожающими жизни формами поведения [1, 2].

ПРЛ проявляется в стремительном колебании от доверия к отчаянному паранойальному недоверию, от зависимости и страха быть покинутым и отверженным к агрессии и разрыву отношений. Заболевание опасно тем, что 75 % страдающих им людей характеризуются самоповреждающим поведением [3]. В симптоматике ПРЛ также присутствуют преходящие психотические симптомы, в том числе кратковременные бред и галлюцинации. Последние эпидемиологические

исследования показывают тесную связь ПРЛ с расстройствами биполярного спектра [4, 5], а также ауто- и гетероагрессивным поведением, связанным с симптомами смешанных аффективных состояний [6].

ПРЛ является тяжелой формой психического расстройства, затрагивающего от 2,7 до 5,9 % общей численности населения. ПРЛ страдает на 50 % больше людей, чем от болезни Альцгеймера, и почти столько же, сколько от шизофрении и биполярного расстройства вместе взятых (2,25 %). Количество заболевших ПРЛ пациентов, поступающих в психиатрические больницы, составляет 20 %, 10 % пациентов находятся на амбулаторном психиатрическом лечении [7, 8].

ПРЛ характеризуется серьезными трудностями в межличностных отношениях и эмоциональном функционировании, поэтому предполагается, что индивиды с ПРЛ обладают повышенными эмоциональной чувствительностью и стресс-реактивностью, а также имеют проблемы в понимании намерений других людей [9].

На сегодняшний день существуют эмпирические данные, указывающие на то, что нарушения социального познания или дефициты в ментализации все же позволяют пациентам с ПРЛ сохранять способность к распознаванию эмоций в случае, если ситуация не является стрессовой, а сама задача – сложной.

Исследования с помощью проективных методик ТАТ (Тематический апперцептивный тест) и нарративов [10, 11] указывают на то, что пациенты с ПРЛ способны совершать сложные умышленные атрибуции чужих действий, хотя они и воспринимают других людей в более негативном свете в сравнении с контрольной группой [12, 13]. Одним из факторов их негативной эмоциональности является повышенная межличностная сензитивность с акцентом на негативной информации и ее искажениях. Например, они склонны оценивать эмоционально-нейтральное выражение лица как выражающее гнев или отвержение [14]. При этом социальные дисфункции при ПРЛ являются очень глубокими и устойчивыми [15].

В настоящее время аномальное социальное познание признается ключевой чертой как психотических расстройств, так и расстройств аффективного спектра [16, 17]. С учетом важности социального познания в поддержании межличностных отношений и терапевтического альянса эти нарушения заслуживают большего внимания.

Нарушения социального познания при ПРЛ

Искаженное социальное познание – это основная проблема, лежащая в основе неполноценных межличностных отношений [18]. Любое социальное взаимодействие является двунаправленным процессом: человек как отправляет, так и получает социальные сигналы. Способность адекватно воспринимать и обрабатывать эти социальные сигналы (осознанно или неосознанно) зафиксирована в понятии процесса социального познания [19, 20]. Развитие этого процесса зависит от интерпретации социальных сигналов, включая не только язык (содержание и тон), но также мимику и жесты. Более того, способность адекватно обрабатывать социальные сигналы является предпосылкой способности сознательно или бессознательно генерировать соответствующие ответы.

Главной проблемой в изучении социального взаимодействия являются разработка и проведение эмпирических исследований, близких к реальным жизненным условиям, экологически валидных, с последовательным набором базовых теоретических конструктов, которые способны охватить основные аспекты искаженного восприятия, характерного для ПРЛ.

В 2010 г. группа немецких ученых провела исследование с помощью методики «Фильм для оценки социального познания» (Movie for the Assessment of Social Cognition – MASC) [21], в котором отражаются множественные социальные взаимодействия между несколькими людьми и предлагается заполнить опросник. MASC позволяет эмпирически оценивать распознавание испытуемыми намерений, эмоций и мыслей героев фильма, а также анализировать социальное познание более комплексным и экологически валидным способом. В то время как с помощью Eyes test не удалось обнаружить существ-

венных нарушений социального познания у больных с ПРЛ, тест MASC показал четко выявляемые серьезные нарушения в распознавании эмоций и социальном познании в целом. Пациенты с ПРЛ имели сниженную способность в распознавании чувств, мыслей и намерений героев фильма [13].

Существуют данные, свидетельствующие о том, что пациенты с ПРЛ прекрасно владеют способностью распознавать аффективные психические состояния других людей, но в то же время показывают меньшую успешность по сравнению с контрольной группой в способности распознавать ментальные состояния без помощи эмоциональной информации [22].

Такие разнородные данные в отношении состояния социального познания при ПРЛ могут быть объяснены следующим допущением. Социальное познание представляет собой сложный предмет исследования, компоненты которого гетерогенно актуализируются в разных тестовых заданиях. Часть процессов при этом обнаруживают дефицит, а часть – больший ресурс, чем в группах сравнения.

Эмпатия как важный конструкт в процессах социального познания

При ПРЛ одной из черт, характеризующих социальное познание, служит пограничная эмпатия. Эмпатия – это конструкт, который захватывает широкий диапазон процессов социального познания и включает в себя как минимум два компонента [23, 24]. Первый – когнитивный – компонент позволяет человеку строить догадки относительно чужих психических состояний, а также предполагает видение ситуации с точки зрения другого человека, иными словами, это процесс ментализации или моделирования психического состояния [25]. Второй – аффективный – компонент представляет собой эмоциональные реакции на эмоциональное состояние другого человека [25, 26].

Аффективная эмпатия наблюдается уже у новорожденных, в то время как процессы когнитивной эмпатии возникают на более поздних этапах развития. В нормальном или адаптивном проявлении аффективная эмпатия приводит к возникновению сочувствия в ответ на переживания другого человека [26, 27].

Когнитивная эмпатия предполагает наличие связанных, но не идентичных конструктов ментализации, т. е. умение отличать свое эмоциональное состояние от эмоциональных состояний других людей [25], и характеризуется точностью эмпатии, которая позволяет делать выводы о связи чувств и поведения других людей [28]. Наличие этого когнитивного аспекта эмпатии, как правило, ассоциируется с позитивными социальными моделями поведения, такими как сотрудничество, оказание социальной поддержки и волонтерство [29].

Людям, страдающим ПРЛ, по сравнению с контрольной группой свойственно оценивать персонажей экспериментальных фильмов как более негативных

и более агрессивных [30]. Кроме того, исследования, ориентированные на искаженное восприятие ситуации, показали, что пациентам с ПРЛ свойственна тенденция предполагать, что «мир и другие люди опасны и имеют агрессивные намерения» [31, 32].

В целом исследования нарушений когнитивной эмпатии при ПРЛ указывают на искажения в восприятии других людей. Оценка других смещается в сторону отрицательных, недоброжелательных, подозрительных намерений, особенно выделяются темы неприятия, отвержения и абьюза. Характерная черта аномального социального познания при ПРЛ – смещение в сторону более крайних негативных оценок окружающих. Исследования с помощью шкал самоотчета указывают на то, что пациенты с ПРЛ сами ощущают дефицит в когнитивной эмпатии [33].

Исследования, посвященные нарушениям социального познания при ПРЛ, активно проводятся за рубежом, но до последнего времени в очень малом количестве осуществлялись в отечественной психологии.

Цель исследования – выявление связи выраженных черт ПРЛ с нарушениями социального познания у пациентов, имеющих диагноз эмоционально неустойчивого расстройства личности, пограничный тип (по МКБ 10 – F 60.31).

Задачи исследования:

1) провести эмпирическое исследование выраженности черт ПРЛ в клинической и популяционных группах;

2) изучить связь между выраженностью черт ПРЛ и нарушениями социального познания в клинической выборке.

Гипотезы:

1) существует статистически значимая связь между выраженностью черт ПРЛ и нарушениями социального познания;

2) пациенты с ПРЛ склонны воспринимать нейтральные стимулы как враждебные и негативные.

Методики исследования

Для оценки выраженности черт ПРЛ

Шкала дисфункциональных убеждений (PBQ-BPD), разработанная Э. Батлером в 2002 г. и адаптированная в ряде отечественных исследований [34, 35]. Метод основывается на положении А. Бэка о том, что для расстройств личности являются диагностическими специфические наборы дисфункциональных убеждений. Испытуемому предлагалось оценить свою степень согласия с каждым из 14 убеждений по четырехбалльной шкале. В результате факторизации [36] опросника (PBQ-BPD) из его 14 вопросов было выявлено три основных субшкалы: 1) «зависимость» – отражающая убеждение, что человек беспомощен без постоянной поддержки со стороны других людей; 2) «недоверие» – ожидание предательства и непорядочности со стороны других людей; 3) «защита» – взгляд, согласно которому

необходимы предупредительные шаги, чтобы предотвратить нападение, игнорирование или отвержение [36]. Субшкалу «защита» также можно интерпретировать как характеризующую импульсивное поведение [35].

Для выявления нарушений социальных когниций

1. Тест «Понимание психического состояния другого по глазам» (Reading the mind in the Eyes), или сокращенно – тест «Глаза» (Eyes test) [37], направленный на диагностику понимания ментального состояния человека по его взгляду. Применялся сокращенный вариант из 16 карточек, валидизированный на российской выборке [38]. На каждой карточке изображены глаза человека и небольшое пространство вокруг них. Испытуемому предлагалось оценить эмоциональное состояние человека и выбрать один из четырех вариантов ответа, где единственный вариант является правильным, а другие ответы имеют сходные оттенки.

2. Шкала «Индекс межличностной реактивности» (Interpersonal Reactivity Index – IRI) – многофакторный опросник эмпатии М. Дэвиса (адаптация Н.А. Будаговской, С.В. Дубровской, Т.Д. Карягиной [39]). IRI представляет собой опросник, базирующийся на самоотчете, и включает четыре шкалы, три из которых можно рассматривать как направленные на диагностику эмпатических способностей (к фантазиям о воображаемых персонажах и сопереживании им; к децентрации, т. е. умению взглянуть на ситуацию глазами другого; к эмпатической заботе – действительному сочувствию и помощи); четвертая шкала характеризует склонность к переживанию эмпатического дистресса, т. е. заражению негативными эмоциями других, что в ряде обстоятельств, напротив, становится препятствием к адекватной помощи другому. Испытуемому предлагается оценить каждый из 28 пунктов, основываясь на том, насколько хорошо данное утверждение ему подходит – в градации пяти пунктов: от «Совсем мне не подходит» до «Очень точно меня описывает».

Характеристика обследованной группы

Популяционная выборка. В исследовании принимали участие 50 студентов психологического вуза, получающие второе высшее психологическое образование, ни разу не обращавшиеся за психологической или психиатрической помощью, что определило специфику данной выборки. Средний возраст – 32 года.

Клиническая группа. 37 пациентов с диагнозом F 60.31 по МКБ 10 – эмоционально неустойчивое расстройство личности, пограничный тип. Исследование проводилось на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая больница № 14 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ПБ № 14 ДЗМ»). Пациенты наблюдались в двух отделениях (санаторном и остром). Средний возраст пациентов – 32 года. Группы значительно не различались между собой по среднему возрасту и гендерному составу испытуемых.

Исследование распространенности черт ПРЛ в клинической и популяционной выборках

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что в выборке здоровых испытуемых преобладает группа студентов без выраженных черт ПЛР и со слабой выраженностью черт ПРЛ – 70 %. В группе больных, напротив, преобладают лица с сильно и средне выраженными чертами ПРЛ (54 %).

Для сравнения показателей эмпатии из популяционной группы были удалены испытуемые с сильно и средне выраженными чертами ПРЛ, после чего

в ней осталось 35 человек. Методом случайных чисел из оставшейся группы удалено пятеро респондентов мужского пола для приведения выборок к репрезентативности, после чего она была обозначена как популяционная группа без выраженных черт ПРЛ ($N = 30$) – эта группа была взята в качестве контрольной (табл. 2).

Анализ социологических данных (см табл. 2) показал, что пациенты с ПРЛ реже создают семьи и заводят детей, а также реже заканчивают вузы, чем испытуемые из популяционной группы.

Результаты сравнения выраженности различных черт ПРЛ в контрольной и экспериментальной группах приведены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, все черты ПРЛ более выражены у пациентов клинической группы, однако

Таблица 1. Выраженность черт ПРЛ в клинической и популяционной группах

Выраженность черт ПЛР	Клиническая группа		Популяционная группа	
	Число испытуемых из общего числа $N = 37$	Доля испытуемых, %	Число испытуемых из общего числа $N = 50$	Доля испытуемых, %
Отсутствует (0–10 баллов)	6	16	18	36
Слабая (11–20 баллов)	11	30	17	34
Средняя (21–30 баллов)	16	43	14	24
Сильная (31–56 баллов)	4	11	5	6

Таблица 2. Социологические данные обследованных групп

Показатель		Клиническая группа ($N = 37$)	Популяционная группа ($N = 30$)
Наличие высшего образования	Количество человек	17	30
	Доля, %	46	100
Наличие семьи	Количество человек	8	20
	Доля, %	22	57
Наличие детей	Количество человек	10	11
	Доля, %	27	31

Таблица 3. Выраженность черт ПРЛ по шкалам опросника дисфункциональных убеждений Батлера в клинической и популяционной группах

Шкалы опросника дисфункциональных убеждений Батлера	$M (SD)$		Значимость различий между группами (U -критерий Манна – Уитни)
	Клиническая группа ($N = 37$)	Популяционная группа ($N = 30$)	
Зависимость	5,70 (3,785)	2,63 (2,025)	0,000
Недоверие	8,89 (4,496)	6,13 (1,833)	0,002
Защита	5,27 (3,396)	3,33 (2,202)	0,010
Общий балл ПРЛ	19,86 (9,117)	12,10 (4,310)	0,000

M (mean) – среднее;

SD – среднее квадратичное отклонение.

Таблица 4. Наиболее распространенные дисфункциональные убеждения в клинической и популяционной группах (в баллах)

Убеждения	Клиническая группа (N = 37)	Популяционная группа (N = 30)
1. Если люди узнают меня поближе, они поймут, какой я на самом деле, и отвергнут меня	37	30
2. Неприятные чувства будут расти и выйдут из-под контроля	62	50
3. Любые признаки напряжения в отношениях говорят о том, что отношения портятся, и тогда следует прекратить их	48	29
4. Я несостоятелен и слаб	44	23
5. Мне нужно, чтобы возле меня был кто-то, кто всегда помогал бы мне выполнять то, что мне нужно сделать, а также на случай, если произойдет что-то плохое	76	42
6. Я беспомощен, если остаюсь один	42	16
7. Я не могу справиться со всем, как другие	49	27
8. Люди причинят мне зло, если я не опережу их и не причиню зло им	15	9
9. На меня обратят внимание, только если я буду вести себя экстремальным образом	33	20
10. Я не могу доверять другим людям	45	14
11. Мне всегда нужно быть начеку	70	50
12. Люди обманут и используют меня, если только я дам им шанс	52	28
13. Люди часто говорят одно, а подразумевают что-то другое	85	64
14. Близкий мне человек может оказаться неверным и предать меня	77	52

склонность к психологической защите не различается на статистически значимом уровне.

Данные по выраженности разных убеждений в двух сравниваемых группах приведены в табл. 4.

Исходя из данных табл. 4 можно заключить, что в популяционной группе все дисфункциональные убеждения менее выражены по сравнению с клинической. Однако некоторые убеждения набрали высокий балл и достаточно характерны и для испытуемых контрольной группы: «Неприятные чувства будут расти и выйдут из-под контроля», «Мне всегда нужно быть начеку» и «Люди часто говорят одно, а подразумевают что-то другое», «Близкий мне человек может оказаться неверным и предать меня».

Таблица 5. Сравнение средних по тесту «Глаза» в клинической и популяционной группах

Показатель	Клиническая группа (N = 37)	Популяционная группа (N = 30)
M	11,78	12,33
SD	2,123	2,617
min	7	7
max	16	16

M (mean) – среднее;

min – минимальное количество правильных ответов по тесту «Глаза» из 16 возможных;

max – максимальное количество правильных ответов по тесту «Глаза» из 16 возможных;

SD – среднее квадратичное отклонение.

Исследование социального познания в клинической и популяционной группах

Для исследования социального познания использовался тест «Глаза», мы измеряли количество правильных ответов из 16. Для здоровых испытуемых средний показатель равен 13 – данные получены в ходе апробации методики на российской выборке [38].

Результаты сравнения средних по тесту «Глаза» в клинической и популяционной группах представлены в табл. 5.

Проверка гипотезы по критерию Манна – Уитни, что между группами есть статистические различия по тесту «Глаза», показывает отсутствие значимых различий, но наличие таковых на уровне тенденции к статистической значимости ($U = 0,223$, уровень значимости 0,05).

Из полученных данных можно сделать вывод, что минимальное и максимальное количество правильных ответов по тесту «Глаза» одинаковы среди здоровых испытуемых и пациентов с ПРЛ. Средний балл по тесту «Глаза» в группах также является очень близким по значению. Мы можем сказать, что результаты клинической группы незначительно ниже нормы и отличаются от нее лишь на уровне тенденции к статистической значимости ($p < 0,1$), находясь на ее нижней границе. Важно отметить, что исследование больных шизофренией и биполярным аффективным расстройством с помощью данной методики показало наличие статистически значимых различий с группой здоровых испытуемых [40].

Качественный анализ и сравнение наиболее распространенных ошибочных выборов по тесту «Глаза»

Несмотря на то что между данными популяционной и клинической групп отсутствуют статистически значимые различия по тесту «Глаза», мы провели качественную оценку ответов, в результате чего стало видно, что пациентам с ПРЛ действительно свойственно выбирать более негативные, агрессивные, обвиняющие, тревожные ответы среди в целом нейтральных или доброжелательных стимулов.

Можно отметить также, что наибольшее количество ошибок (более 27 %) в популяционной группе приходится на четыре карточки из 16, в то время как в клинической группе их количество вдвое больше – 8. Так, карточку «озабоченный» 38 % пациентов с ПРЛ склонны воспринимать как «виноватый», в то время как среди здоровых испытуемых таких ответов только 13,5 и 73 % здоровых испытуемых определяют ее правильно. Карточку «серьезный» ошибочно интерпретируют как «обеспокоенный» 30 % пациентов с ПРЛ, в популяционной выборке таких ответов 13 %.

В целом качественный анализ ошибочных выборов подтверждает нашу гипотезу и данные западных исследований о том, что люди, страдающие ПРЛ, имеют склонность воспринимать действительность в более негативном ключе. Средний процент ошибочных выборов в контрольной и исследуемой группах – 22 и 26 % соответственно.

Исследование эмпатии в клинической и популяционной группах

Показатели шкал опросника «Индекс межличностной реактивности IRI» в популяционной и клинической группах представлены в табл. 6. Напомним, что речь идет о субъективной оценке больными своих эмпатических способностей.

Сравнение средних показателей по шкалам «Смена позиции» и «Фантазирование» не выявило статистически значимых различий между группами. Однако по шкалам «Эмпатическая забота» и «Эмпатический дистресс» показатели в группе пациентов с ПРЛ выше, чем у здоровых испытуемых. Исходя из имеющихся клинических данных и исследований,

Таблица 6. Сравнение показателей межличностного индекса реактивности в клинической и популяционной группах

Показатели шкал опросника «Индекс межличностной реактивности IRI»	Клиническая группа (N = 37)	Популяционная группа (N = 30)	Значимость различий между группами (U-критерий Манна – Уитни)
	M (SD)	M (SD)	
Смена позиции	16,46 (4,947)	15,73 (3,194)	0,522
Фантазирование	17,57 (5,757)	16,53 (4,681)	0,429
Эмпатическая забота	19,05 (2,934)	17,47 (3,048)	0,041*
Эмпатический дистресс	14,95 (4,642)	11,43 (4,688)	0,009*

* Уровень значимости 0,05.

Таблица 7. Корреляции между шкалами опросника дисфункциональных убеждений Батлера и показателями межличностного индекса реактивности в клинической группе (N = 37)

Показатели шкал опросника «Индекс межличностной реактивности IRI»	Шкалы опросника дисфункциональных убеждений Батлера			
	Зависимость	Недоверие	Защита	Общий балл ПРЛ
Смена позиции	-0,191	-0,389*	-0,310	-0,363*
Фантазирование	0,104	0,288	-0,122	0,083
Эмпатическая забота	0,037	-0,021	-0,145	-0,012
Эмпатический дистресс	0,567**	0,387*	0,321	0,440**

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

max – максимальное количество правильных ответов по тесту «Глаза» из 16 возможных;

SD – среднее квадратичное отклонение.

Таблица 8. Корреляции между шкалами опросника дисфункциональных убеждений и тестом «Глаза» в клинической группе ($N = 37$)

Показатели шкал опросника «Индекс межличностной реактивности IRI»	Общий балл по тесту «Глаза»	
	Коэффициент корреляции Спирмена	Значимость (2-сторонняя)
Смена позиции	0,034	0,842
Фантазирование	0,399*	0,014
Эмпатическая забота	0,087	0,609
Эмпатический дистресс	0,196	0,245

* Корреляция значима на уровне 0,05.

можно предположить, что пациенты с ПРЛ склонны переоценивать свою способность к пониманию других людей и готовности помочь им в трудной ситуации, но более точно оценивают свою склонность к напряжению и тревоге в ситуациях эмоционально насыщенного общения.

В табл. 7 представлены результаты корреляционного анализа связи между выраженностью черт ПРЛ и субъективно оцениваемым уровнем эмпатических способностей.

Существует отрицательная значимая связь между способностью к смене позиции и общим показателем ПРЛ, а также выраженностью такой черты, как недоверие, т. е. чем выше ожидание предательства и непорядочности со стороны других людей, тем более затруднителен процесс восприятия, понимания, учета точки зрения другого человека. Патологическое недоверие и негативные ожидания снижают способность человека к децентрации, также постоянное ожидание предательства со стороны других людей и недоверие к ним обостряет у лиц, страдающих ПРЛ, чувство тревоги в ситуациях общения.

Напротив, показатель эмпатического дистресса положительно коррелирует почти со всеми чертами ПРЛ, что отражает склонность к постоянному напряжению в межличностном общении у людей с чертами ПРЛ. То есть чем выше ощущение беспомощности без постоянной поддержки со стороны других людей, склонность представлять в фантазии разные ситуации взаимодействия с ними, тем выше тревога и дискомфорт, возникающие в социальной ситуации взаимодействия.

Однако именно склонность к представлению, фантазиям о чувствах и мыслях других людей оказалась напрямую связана со способностью к распознаванию психического состояния других людей по глазам (табл. 8).

Обсуждение результатов

По результатам исследования можно заключить, что группу здоровых респондентов составили лица без выраженных черт ПРЛ (36 %) и со слабой их выраженностью (34 %). Что касается клинической группы, то в выборке преобладают лица со средней выраженностью черт ПРЛ (43 %). 30 % пациентов по шкале

дезадаптивных убеждений при ПРЛ показали слабую выраженность черт пограничного расстройства. Возможные ограничения данной методики связаны со специфической для пограничного расстройства личности организацией регуляции психических процессов. Чрезвычайно высокий вклад в эту регуляцию вносят такие психические процессы, как зависть и стыд. Для защиты от этих разрушительных паттернов лица с ПРЛ нередко формируют отрицание тех аспектов своей личности, которые расходятся с идеальным образом себя.

Результаты исследования нарушений социального познания – совпали с результатами многих зарубежных работ [37, 41–43]. Из полученных данных можно сделать вывод, что средний балл по тесту «Глаза» в обеих группах близок по значению, проверка по критерию Манна – Уитни гипотезы о том, что между группами есть статистические различия по тесту «Глаза», показывает отсутствие значимых различий, однако такие различия присутствуют на уровне тенденции к статистической значимости.

Полученные результаты можно объяснить следующим образом. Во-первых, респонденты нашей клинической выборки, хотя и являются пациентами психиатрической клиники, достаточно социально адаптированы: 46 % имеют высшее образование и работают, 27 % воспитывают детей, 22 % сохраняют семьи, средний возраст 31 год. Также стоит отметить, что при удачном стечении обстоятельств ПРЛ имеет тенденцию к меньшему проявлению с возрастом. В дополнение к этому важно указать на то, что пациенты с ПРЛ в состоянии правильно идентифицировать эмоциональные выражения лиц и выполнить задания теста «Глаза», иногда даже более точно, чем здоровые испытуемые.

Мы провели качественную оценку ответов клинической группы, в результате которой стало видно, что лицам, страдающим ПРЛ, действительно свойственно выбирать более негативные, агрессивные, обвиняющие, тревожные ответы в ответ на нейтральные или доброжелательные стимулы. Однако можно согласиться с выводом зарубежных коллег, что для выявления нарушений социального познания необходимы исследования на основе более сложного стимульного материала. Так, представляется полезным использовать упоминаемый нами в начале статьи «Фильм для оценки социального познания» (MASC). Эта методика позволяет эмпирически оценивать распознавание испытуемыми намерений, эмоций и мыслей героев фильма, что позволяет анализировать социальное познание более комплексным и экологически валидным способом. Результаты этого теста показывают четко выявленные серьезные нарушения в распознавании эмоций и социальной когниции: пациенты с ПРЛ имеют сниженную способность в распознавании чувств, мыслей и намерений героев фильма [13]. К сожалению, в данное время методика не адаптирована для использования в России.

Исследование взаимосвязи ПРЛ и эмпатии с использованием опросника Дэвиса «Индекс межличностной реактивности IRI» показало, что чем выше ожидание предательства и непорядочности со сторо-

ны других людей, тем более затруднителен процесс децентрации – восприятия, понимания, учета точки зрения другого человека. Все черты ПРЛ положительно коррелируют с уровнем эмпатического дистресса, в литературе рассматриваемого как склонность к примитивным формам эмпатии в форме заражения негативными эмоциями других людей, которое может приводить к избеганию общения и страху перед ним [43–46].

Амбивалентное стремление лиц, страдающих ПРЛ, к доверительным близким отношениям и одновременный страх потерять их, сочетающийся то с обожанием, то с ненавистью выбранного объекта, приводит к тому, что человек, одновременно испытывающий такие противоречивые, но одинаково сильно аффективно заряженные чувства, начинает испытывать сильнейший эмпатический дистресс. Таким образом, чем выше ощущение беспомощности без постоянной поддержки со стороны других людей, тем выше тревога и дискомфорт, возникающие в любой ситуации взаимодействия.

Вообразимое перенесение себя в ситуацию помощи другому человеку, сочувствие и симпатия по отношению к другому вызывают повышенный эмпатический дистресс – тревогу и дискомфорт в ситуации межличностного взаимодействия. Вместе с тем, чем больше у пациентов развита способность к фантазированию, воображению и стремление помочь другому по показателям опросника Дэвиса, тем более он успешен в распознавании эмоционального состояния другого человека по глазам.

Все полученные данные подтверждают нашу гипотезу о существовании связи между выраженностью черт ПРЛ и нарушениями социального познания.

Главной проблемой в изучении нарушений социального познания и социального взаимодействия при ПРЛ являются разработка и проведение эмпирических исследований, близких к реальным жизненным условиям, экологически валидных, с последовательным набором базовых теоретических конструктов, которые способны охватить основные аспекты искаженного восприятия, характерного для пограничного расстройства личности. Наиболее важными нам представляются исследования, связанные с ранней диагностикой ПРЛ, а также клиническим вмешательством.

Необходима целенаправленная психотерапевтическая работа с трудностями в понимании себя и сопереживании другим, неспособностью к ментализации, негативными интерпретациями людей, а также снижением общего уровня стресса, возникающего у страдающих ПРЛ лиц в процессе коммуникаций.

Марша Линехан, предложившая диалектическую поведенческую терапию, полагает, что главными в лечении являются уменьшение риска слишком интенсивных эмоциональных реакций на стрессовые ситуации и снижение самоповреждающего и агрессивного поведения. Поскольку пациент с ПРЛ воспринимает любую ситуацию как «невыносимую» и «безвыходную» [47], нужно дать ему осознать, что существует множество различных вариантов точек зрения и решений проблемы. Один из феноменов проявления ПРЛ – неспособность большого контроли-

ровать свое негативное эмоциональное состояние, поскольку способности к его контролю не сформированы, что также задает одно из важных направлений психотерапевтической работы.

Основное препятствие ментализации при ПРЛ – это враждебность, поэтому при основанной на ментализации (mentalization-base treatment) терапии, предложенной Бейтманом и Фонаги [48], предлагается метод устранения и трансформации напряженного враждебного неинтерпретируемого «незнания» в заинтересованную любознательную позицию, которая поможет правильно распознавать и принимать свои и чужие психические состояния.

В настоящее время в фокусе внимания исследователей находится поиск наиболее эффективной как фармакологической, так и психологической помощи пациентам с ПРЛ. Большинство ученых сходятся во мнении, что до сих пор остается огромный дефицит исследований, которые могли бы помочь врачам принимать научно обоснованные решения о лекарственной терапии пограничного расстройства. Также не предоставлены доказательства того, что конкретные препараты могут обеспечить автономное лечение ПРЛ в отрыве от психотерапевтического вмешательства [49, 50]. Что касается эффективности различных видов психотерапии, то исследователи пока не могут назвать наиболее успешный ее вид, поскольку различные модели психотерапевтической помощи при ПРЛ себя зарекомендовали одинаково хорошо [51].

Появляется все больше доказательств того, что ПРЛ манифестирует в подростковом возрасте и что его симптомы можно отличить от признаков нормативного развития подростков [13, 52]. Заболевание имеет тенденцию постепенно развиваться и приводит к личностным и социальным дисфункциональным последствиям. Неадекватное лечение может привести к ятрогенному повреждению, в то время как адекватное лечение показывает хорошие результаты у подростков с формирующимся ПРЛ. Таким образом, ранняя диагностика и терапевтическое вмешательство могут существенно улучшить лечение такой тяжелой формы психопатологии как ПРЛ. Это имеет большое значение как для исследований в области психического здоровья, так и для общества в целом.

Выводы

1. ПРЛ является распространенным и тяжелым заболеванием, коморбидным со многими другими психическими расстройствами и при этом трудно диагностируемым.
2. Нарушения социального познания при ПРЛ являются важной проблемой, поскольку социальные когнитивные навыки, необходимые для успешного социального взаимодействия, позволяют человеку устанавливать и поддерживать краткосрочные и долгосрочные отношения со значимыми людьми.
3. В группе пациентов с ПРЛ преобладают лица со средней выраженностью черт пограничного личностного расстройства, 11 % испытуемых показали высокие результаты по шкале дезадаптивных убеждений при ПРЛ.

4. При достаточно высоком уровне распознавания психического состояния другого человека по глазам пациенты с ПРЛ демонстрируют специфические нарушения социального познания по сравнению с респондентами популяционной группы: склонность к более негативным интерпретациям нейтрального выражения глаз, а также к переживанию высокого уровня дистресса в ситуациях эмоционально насыщенного взаимодействия с другими людьми.

5. Самооценочные опросники при исследовании ПРЛ имеют ограничения, это связано со специфической для пограничного расстройства личности организацией регуляции психических процессов. Чрезвычайно высокий вклад в эту регуляцию привносят такие психические процессы, как зависть и стыд. Для защиты от этих разрушительных паттернов лица с ПРЛ нередко формируют отрицание тех аспектов своей личности, которые расходятся с идеальным образом себя.

6. Лицам, страдающим ПРЛ наряду с фармакотерапией необходима целенаправленная психотерапевтическая работа, которая помогла бы скорректировать их негативное восприятие себя и мира, нарушения ментализации и поведения. Им необходима помощь в формировании навыков распознавания и контролирования собственных эмоций и эмоций других людей, а также разрушительных импульсов, которые обуславливают высокий суицидальный риск.

7. Главной проблемой в изучении нарушений социального познания и социального взаимодействия при ПРЛ являются разработка и проведение эмпирических исследований, близких к реальным жизненным условиям, экологически валидных, с последовательным набором базовых теоретических конструкторов, которые способны охватить основные аспекты искаженного восприятия, характерного для пограничного расстройства личности.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Американская психиатрическая ассоциация. Официальный сайт. – URL: <https://www.psychiatry.org/> [дата обращения 27.07.2017].
1. Laddis A. Lessons from the natural course of complex posttraumatic disorders // *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*. – 2011. – Vol. 20, Iss. 4. – P. 426–444.
2. Lipovetzky G. Self mutilation in borderline personality disorder. Pain as a self-treatment? A case report // *Vertex*. – 2013. – Sept.–Oct. 24 (111) – P. 359–362.
3. Perugi G., Angst J., Azorin J.M., Bowden Ch.L., Mosolov S., Reis J., Vieta E., Young A.H. Mixed features in patients with a major depressive episode: the BRIDGE-II-MIX study // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76, No. 3. – P. 351–358.
4. Perugi G., Angst J.-M., Azorin L.G.-L. et al. Relationships between mixed features and borderline personality disorder in patients with major depressive episode // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 133, No. 2. – P. 133–143.
5. Verdolini N., Perugi G., Samalin L. et al. Aggressiveness in depression: a neglected symptom possibly associated to bipolarity and mixed features // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 3. – P. 9–35.
6. Grant B.F., Chou S.P., Goldstein R.B. et al. Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Borderline Personality Disorder: Results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2008. – Vol. 69, No. 4. – P. 533– 545.
7. An Overview of BPD. NEA BPD. – URL: <http://www.borderlinepersonalitydisorder.com/what-is-bpd/bpd-overview/> [дата обращения: 25.07.2016].
8. Deckers J.W., Lobbestael J., van Wingen G.A., Kessels R.P., Arntz A., Egger J.I. The influence of stress on social cognition in patients with borderline personality disorder // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – Feb. – Vol. 52. – P. 119–129.
9. Westen D., Int J. Towards a revised theory of borderline object relations: contributions of empirical research // *Psychoanal*. – 1990. – Vol. 71, No. 4. – P. 661.
10. Nigg J.T., Lohr N.E., Western D., Gold L.J., Silk K.R. Malevolent object representations in borderline personality disorder and major depression // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1992. – Vol. 101. – P. 61–67.
11. Veen G., Arntz A. Evaluations of Others by Borderline Patients // *Journal of Nervous & Mental Disease*. – 2001. – Vol. 189, No. 8. – P. 513–521.
12. Preissler S. et al. Social Cognition in Borderline Personality Disorder: Evidence for Disturbed Recognition of the Emotions, Thoughts, and Intentions of Others // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. – 2010. – Vol. 4. – P. 182.
13. Холмогорова А.Б., Климова И.Д. Копинг-стратегии и эмоциональная дезадаптация у студентов с чертами пограничного расстройства личности // *Консультативная психология и психотерапия*. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 153–167.
14. Zanarini M.C. et al. Attainment and Stability of Sustained Symptomatic Remission and Recovery among Borderline Patients and Axis II Comparison Subjects: A 16-Year Prospective Follow-up Study // *The American journal of psychiatry*. – 2012. – Vol. 169.5. – P. 476–483.
15. Perez-Rodriguez M., Weinstein L.M., Siever L. Personality Disorders, Attachment and Psychodynamic Psychotherapy // *Psychopathology*. – 2014. – Nov. – P. 425–436.
16. Холмогорова А.Б. Природа нарушений социального познания при психической патологии: как примирить «био» и «социо»? // *Консультативная психология и психотерапия*. – 2014. – Т. 22, № 4. – С. 8–29.
17. Patin A., Hurlmann R. Social cognition // *Handbook of Experimental Pharmacology. Chapter Cognitive Enhancement*. – 2015. – P. 271–303.
1. Amerikanskaya psikiatricheskaya assotsiatsiya. Ofitsial'nyi sait. – URL: <https://www.psychiatry.org/> [data obrashcheniya 27.07.2017].
2. Laddis A. Lessons from the natural course of complex posttraumatic disorders // *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*. – 2011. – Vol. 20, Iss. 4. – P. 426–444.
3. Lipovetzky G. Self mutilation in borderline personality disorder. Pain as a self-treatment? A case report // *Vertex*. – 2013. – Sept.–Oct. 24 (111) – P. 359–362.
4. Perugi G., Angst J., Azorin J.M., Bowden Ch.L., Mosolov S., Reis J., Vieta E., Young A.H. Mixed features in patients with a major depressive episode: the BRIDGE-II-MIX study // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76, No. 3. – P. 351–358.
5. Perugi G., Angst J.-M., Azorin L.G.-L. et al. Relationships between mixed features and borderline personality disorder in patients with major depressive episode // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 133, No. 2. – P. 133–143.
6. Verdolini N., Perugi G., Samalin L. et al. Aggressiveness in depression: a neglected symptom possibly associated to bipolarity and mixed features // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 3. – P. 9–35.
7. Grant B.F., Chou S.P., Goldstein R.B. et al. Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Borderline Personality Disorder: Results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2008. – Vol. 69, No. 4. – P. 533– 545.
8. An Overview of BPD. NEA BPD. – URL: <http://www.borderlinepersonalitydisorder.com/what-is-bpd/bpd-overview/> [дата обращения: 25.07.2016].
9. Deckers J.W., Lobbestael J., van Wingen G.A., Kessels R.P., Arntz A., Egger J.I. The influence of stress on social cognition in patients with borderline personality disorder // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – Feb. – Vol. 52. – P. 119–129.
10. Westen D., Int J. Towards a revised theory of borderline object relations: contributions of empirical research // *Psychoanal*. – 1990. – Vol. 71, No. 4. – P. 661.
11. Nigg J.T., Lohr N.E., Western D., Gold L.J., Silk K.R. Malevolent object representations in borderline personality disorder and major depression // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1992. – Vol. 101. – P. 61–67.
12. Veen G., Arntz A. Evaluations of Others by Borderline Patients // *Journal of Nervous & Mental Disease*. – 2001. – Vol. 189, No. 8. – P. 513–521.
13. Preissler S. et al. Social Cognition in Borderline Personality Disorder: Evidence for Disturbed Recognition of the Emotions, Thoughts, and Intentions of Others // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. – 2010. – Vol. 4. – P. 182.
14. Kholmogorova A.B., Klimova I.D. Koping-strategii i emotsional'naya dezadaptatsiya u studentov s chertami pogrannichnogo rasstroistva lichnosti // *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*. – 2014. – T. 22, № 2. – S. 153–167.
15. Zanarini M.C. et al. Attainment and Stability of Sustained Symptomatic Remission and Recovery among Borderline Patients and Axis II Comparison Subjects: A 16-Year Prospective Follow-up Study // *The American journal of psychiatry*. – 2012. – Vol. 169.5. – P. 476–483.
16. Perez-Rodriguez M., Weinstein L.M., Siever L. Personality Disorders, Attachment and Psychodynamic Psychotherapy // *Psychopathology*. – 2014. – Nov. – P. 425–436.
17. Kholmogorova A.B. Priroda narushenii sotsial'nogo poznaniya pri psikhicheskoi patologii: kak primirit' «bio» i «sotsio»? // *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*. – 2014. – T. 22, № 4. – S. 8–29.
18. Patin A., Hurlmann R. Social cognition // *Handbook of Experimental Pharmacology. Chapter Cognitive Enhancement*. – 2015. – P. 271–303.

19. Adolphs R. Social cognition and the human brain // *Trends Cogn Sci.* – 1999. – Dec. (12). – P. 469–479.
20. Frith C.D. et al. The Neural Basis of Mentalizing // *Neuron.* – 2006. – Vol. 50, Iss. 4. – P. 531–534.
21. Dziobek I., Fleck S., Kalbe E., Rogers K., Hassenstab J., Brand M., Kessler J., Jan K., Woike, Wolf O.T., Convit A. Introducing MASC: A Movie for the Assessment of Social Cognition // *Journal of Autism and Developmental Disorders.* – 2006. – Vol. 36, –No. 5. – P. 623.
22. Harari H., Shamay-Tsoory S.G., Ravid M., Levkovitz Y. Double dissociation between cognitive and affective empathy in borderline personality disorder // *Psychiatry Research.* – 2010. – Vol. 175, Iss. 3. – P. 277–279.
23. Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2006. – Vol. 30, Iss. 6. – P. 855–863.
24. Decety J., Meyer M. From emotion resonance to empathic understanding: a social developmental neuroscience account // *Development and Psychopathology.* – 2008. – Vol. 20, No. 4. – P. 1053–1080.
25. Blair R.J. Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations // *Consciousness and Cognition.* – 2005. – Dec. – Vol. 14, Iss. 4. – P. 698–718.
26. Davis M.H., Luce C., Kraus S.J. The heritability of characteristics associated with dispositional empathy // *Journal of Personality.* – 1994. – Vol. 62, Iss. 3. – P. 369–391.
27. Shamay-Tsoory S.G., Aharon-Peretz J., Perry D. Two systems for empathy: A double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions // *Brain: A Journal of Neurology.* – 2009. – Vol. 132, Iss. 3. – P. 617–627.
28. Ickes W., Stinson L., Bissonnette V., Garcia S. Naturalistic social cognition: Empathic accuracy in mixed-sex dyads // *Journal of Personality and Social Psychology.* – 1990. – Vol. 59, No. 4. – P. 730–742.
29. Erin B. Tone, Erin C. Tully. Empathy as a "Risky Strength": A Multilevel Examination of Empathy and Risk for Internalizing Disorders // *Dev Psychopathol.* Author manuscript. – 2015. – Feb. 25
30. Barnow S., Stopsack M., Grabe H.J., Meinke C., Spitzer C., Kronmüller K., et al. Interpersonal evaluation bias in borderline personality disorder // *Behavior Research and Therapy.* – 2009. – May. – Vol. 47, Iss. 5. – P. 359–365.
31. Pretzer J.L., Fleming B. Cognitive-behavioral approaches to personality disorders // *Prog Behav Modif.* – 1990. – Vol. 25. – P. 119.
32. Arntz A., Veen G. Evaluations of others by borderline patients // *The Journal of Nervous and Mental Disease.* – 2001. – Vol. 189, No. 8. – P. 513.
33. Roepke S. et al. Social Cognition in Borderline Personality Disorder // *Frontiers in Neuroscience.* – 2013. – Vol. 6. – P. 195.
34. Максимов А.М., Холмогорова А.Б. Социальные и психологические аспекты феномена мужской проституции в современной культуре // *Культурно-историческая психология.* – 2011. – № 1. – С. 80–89.
35. Кони́на М.А., Холмогорова А.Б. Опросник дисфункциональных убеждений при пограничном расстройстве личности (PBQ-BPD): адаптация для русскоязычной выборки // *Консультативная психология и психотерапия.* – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 126–143.
36. Bhar S.S., Gregory K.B., Beck A.T. Dysfunctional beliefs and psychopathology in borderline personality disorder // *Journal of Personality Disorders.* – 2008. – Vol. 22, No. 2. – P. 165–177.
37. Baron-Cohen S., Wheelwright S., Hill J., Raste Y., Plumb I. The "reading the mind in the eyes" test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* – 2001. – Feb. – P. 241–251
38. Холмогорова А.Б., Москачева М.А., Рычкова О.В., Пуговкина О.Д., Краснова-Гольева В.В., Долныкова, А.А., Царенко Д.М., Румянцева Ю.М. Сравнение способности к ментализации у больных шизофренией и шизоаффективным психозом на основе методики «Понимание психического состояния по глазам» // *Экспериментальная психология.* – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 99–117.
39. Карягина Т.Д., Будаговская Н.А., Дубровская С.В. Адаптация многофакторного опросника эмпатии М. Дэвиса // *Консультативная психология и психотерапия.* – 2013. – № 1. – С. 202–227
40. Царенко Д.М., Довженко Т.В., Юдеева Т.Ю., Холмогорова А.Б. На стыке двух спектров: нарушения социального познания при биполярном и шизоаффективном расстройствах: коллективная монография / под ред. А.Б. Холмогоровой. – М.: Неолит, 2016. – 200 с. – С. 121–162.
41. Krohn A. Borderline "empathy" and differentiation of object representations: a contribution to the psychology of object relations // *Int J Psychoanalytic Psychotherapy.* – 1974. – May. – Vol. 3, No. 2. – P. 142–165.
42. Carter L., Rinsley D.B. Vicissitudes of empathy in a borderline adolescent // *International Review of Psychoanalysis.* – 1977. – Vol. 4. – P. 317–326.
43. Fertuck E.A., Jekal A., Song I., Wyman B., Morris M. C., Wilson S. T., Brodsky B. S., Stanley B. Enhanced "reading the mind in the eyes" in borderline personality disorder compared to healthy controls // *Psychological Medicine.* – 2009. – Vol. 39, Iss. 12. – P. 1979–1988.
44. Davis M.H. *Empathy: A Social Psychological Approach.* – Boulder, CO: Westview Press, 1996. – P. 260.
19. Adolphs R. Social cognition and the human brain // *Trends Cogn Sci.* – 1999. – Dec. (12). – P. 469–479.
20. Frith Chris D. et al. The Neural Basis of Mentalizing // *Neuron.* – 2006. – Vol. 50, Iss. 4. – P. 531–534.
21. Dziobek I., Fleck S., Kalbe E., Rogers K., Hassenstab J., Brand M., Kessler J., Jan K. Woike, Wolf O.T., Convit A. Introducing MASC: A Movie for the Assessment of Social Cognition // *Journal of Autism and Developmental Disorders.* – 2006. – Vol. 36, –No. 5. – P. 623.
22. Harari H., Shamay-Tsoory S.G., Ravid M., Levkovitz Y. Double dissociation between cognitive and affective empathy in borderline personality disorder // *Psychiatry Research.* – 2010. – Vol. 175, Iss. 3. – P. 277–279.
23. Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2006. – Vol. 30, Iss. 6. – P. 855–863.
24. Decety J., Meyer M. From emotion resonance to empathic understanding: a social developmental neuroscience account // *Development and Psychopathology.* – 2008. – Vol. 20, No. 4. – P. 1053–1080.
25. Blair R.J. Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations // *Consciousness and Cognition.* – 2005. – Dec. – Vol. 14, Iss. 4. – P. 698–718.
26. Davis M.H., Luce C., Kraus S.J. The heritability of characteristics associated with dispositional empathy // *Journal of Personality.* – 1994. – Vol. 62, Iss. 3. – P. 369–391.
27. Shamay-Tsoory S.G., Aharon-Peretz J., Perry D. Two systems for empathy: A double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions // *Brain: A Journal of Neurology.* – 2009. – Vol. 132, Iss. 3. – P. 617–627.
28. Ickes W., Stinson L., Bissonnette V., Garcia S. Naturalistic social cognition: Empathic accuracy in mixed-sex dyads // *Journal of Personality and Social Psychology.* – 1990. – Vol. 59, No. 4. – P. 730–742.
29. Erin B. Tone, Erin C. Tully. Empathy as a "Risky Strength": A Multilevel Examination of Empathy and Risk for Internalizing Disorders // *Dev Psychopathol.* Author manuscript. – 2015. – Feb. 25
30. Barnow S., Stopsack M., Grabe H.J., Meinke C., Spitzer C., Kronmüller K., et al. Interpersonal evaluation bias in borderline personality disorder // *Behavior Research and Therapy.* – 2009. – May. – Vol. 47, Iss. 5. – P. 359–365.
31. Pretzer J.L., Fleming B. Cognitive-behavioral approaches to personality disorders // *Prog Behav Modif.* – 1990. – Vol. 25. – P. 119.
32. Arntz A., Veen G. Evaluations of others by borderline patients // *The Journal of Nervous and Mental Disease.* – 2001. – Vol. 189, No. 8. – P. 513.
33. Roepke S. et al. Social Cognition in Borderline Personality Disorder // *Frontiers in Neuroscience.* – 2013. – Vol. 6. – P. 195.
34. Maksimov A.M., Kholmogorova A.B. Sotsialnye i psikhologicheskie aspekty fenomena muzhskoi prostitutsii v sovremennoi kulture // *Kulturno-istoricheskaya psikhologiya.* – 2011. – № 1. – С. 80–89.
35. Konina M.A., Kholmogorova A.B. Oprosnik disfunktsionalnykh ubezhdenii pri pogranichnom rasstroistve lichnosti (PBQ-BPD): adaptatsiya dlya russkoyazychnoi vyborki // *Konsultativnaya psikhologiya i psikhoterapiya.* – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 126–143.
36. Bhar S.S., Gregory K.B., Beck A.T. Dysfunctional beliefs and psychopathology in borderline personality disorder // *Journal of Personality Disorders.* – 2008. – Vol. 22, No. 2. – P. 165–177.
37. Baron-Cohen S., Wheelwright S., Hill J., Raste Y., Plumb I. The "reading the mind in the eyes" test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* – 2001. – Feb. – P. 241–251
38. Kholmogorova A.B., Moskacheva M.A., Rychkova O V., Pugovkina O.D., Krasnova-Goljeva V.V., Dolnykova, A.A., Tsarenko D.M., Rumyantseva Yu.M. Sravnenie sposobnosti k mentalizatsii u bolnykh shizofreniei i shizoafektivnym psikhozom na osnove metodiki «Ponimanie psikhicheskogo sostoyaniya po glazam» // *Ekspperimental'naya psikhologiya.* – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 99–117.
39. Karyagina T.D., Budagovskaya N.A., Dubrovskaya S.V. Adaptatsiya mnogofaktornogo oprosnika empatii M. Devisa // *Konsultativnaya psikhologiya i psikhoterapiya.* – 2013. – № 1. – С. 202–227.
40. Tsarenko D.M., Dovzhenko T.V., Yudeeva T.Yu., Kholmogorova A.B. Na styke dvukh spektrov: narusheniya sotsial'nogo poznanija pri bipolyarnom i shizoafektivnom rasstroistvakh: kollektivnaya monografiya / pod red. A.B. Kholmogorovi. – M.: Neolit, 2016. – 200 s. – С. 121–162.
41. Krohn A. Borderline "empathy" and differentiation of object representations: a contribution to the psychology of object relations // *Int J Psychoanalytic Psychotherapy.* – 1974. – May. – Vol. 3, No. 2. – P. 142–165.
42. Carter L., Rinsley D.B. Vicissitudes of empathy in a borderline adolescent // *International Review of Psychoanalysis.* – 1977. – Vol. 4. – P. 317–326.
43. Fertuck E.A., Jekal A., Song I., Wyman B., Morris M. C., Wilson S. T., Brodsky B. S., Stanley B. Enhanced "reading the mind in the eyes" in borderline personality disorder compared to healthy controls // *Psychological Medicine.* – 2009. – Vol. 39, Iss. 12. – P. 1979–1988.
44. Davis M.H. *Empathy: A Social Psychological Approach.* – Boulder, CO: Westview Press, 1996. – P. 260.

45. Hoffman N., Frank H. Borderline empathy and borderline pathology: constitutional considerations // *Comprehensive Psychiatry*. – 1987. – Vol. 28, Iss. 5. – Sep–Oct. – P. 412–415.
46. Холмогорова А.Б., Клименкова Е.Н. Способность к эмпатии в контексте проблемы субъектности // *Консультативная психология и психотерапия*. – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 75–93.
47. Linehan M.M., *Cognitive behavioral treatment of borderline personality disorder*. – New York, NY, Guilford Press, 1993.
48. Bateman A., Fonagy P. Effectiveness of Partial Hospitalization in the Treatment of Borderline Personality Disorder: A Randomized Controlled Trial // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Oct. – Vol. 156, Iss. 10. – P. 1563–1569.
49. Hancock–Johnson E., Griffiths C., Picchioni M. A Focused Systematic Review of Pharmacological Treatment for Borderline Personality Disorder // *CNS Drugs*. – 2017. – May. – Vol. 31, Iss. 5. – P. 345–356.
50. Choi–Kain, Lois W. et al. What Works in the Treatment of Borderline Personality Disorder // *Current Behavioral Neuroscience Reports*. – 2017. – Vol. 4. – PMID: 28331780.
51. Links P.S., Shah R., Eynan R. Psychotherapy for Borderline Personality Disorder: Progress and Remaining Challenges // *Current Psychiatry Reports*. – 2017. – March. – PMID: 28271272.
52. Hutsebaut J., Hessels C.J. Clinical staging and early intervention for borderline personality disorder // *Tijdschrift voor Psychiatrie*. – 2017. – Vol. 59, No. 3. – P. 166–174.
45. Hoffman N., Frank H. Borderline empathy and borderline pathology: constitutional considerations // *Comprehensive Psychiatry*. – 1987. – Vol. 28, Iss. 5. – Sep–Oct. – P. 412–415.
46. Kholmogorova A.B., Klimenkova E.N. Sposobnost k empatii v kontekste problemy subyektnosti // *Konsultativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*. – 2017. – T. 25, № 2. – S. 75–93.
47. Linehan M.M., *Cognitive behavioral treatment of borderline personality disorder*. – New York, NY, Guilford Press, 1993.
48. Bateman A., Fonagy P. Effectiveness of Partial Hospitalization in the Treatment of Borderline Personality Disorder: A Randomized Controlled Trial // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Oct. – Vol. 156, Iss. 10. – P. 1563–1569.
49. Hancock–Johnson E., Griffiths C., Picchioni M. A Focused Systematic Review of Pharmacological Treatment for Borderline Personality Disorder // *CNS Drugs*. – 2017. – May. – Vol. 31, Iss. 5. – P. 345–356.
50. Choi–Kain, Lois W. et al. What Works in the Treatment of Borderline Personality Disorder // *Current Behavioral Neuroscience Reports*. – 2017. – Vol. 4. – PMID: 28331780.
51. Links P.S., Shah R., Eynan R. Psychotherapy for Borderline Personality Disorder: Progress and Remaining Challenges // *Current Psychiatry Reports*. – 2017. – March. – PMID: 28271272.
52. Hutsebaut J., Hessels C.J. Clinical staging and early intervention for borderline personality disorder // *Tijdschrift voor Psychiatrie*. – 2017. – Vol. 59, No. 3. – P. 166–174.

Impairments of Social Cognition in Borderline Personality Disorder as an Important Target of Psychotherapy

K.E. Beniashvili¹, A.B. Kholmogorova^{1, 2}

¹ *Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia*

² *Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia*

SUMMARY:

The article provides a brief overview of modern research on the impairments of social cognition in borderline personality disorder (BPD), as well as the data from a comparative empirical study of impairments of social cognition in patients with BPD and in a population-based sample. It discusses the particular characteristics of impairments of social cognition in BPD and the consequent targets of psychotherapy.

Objective and methods. A total of 87 people was examined, including 37 patients diagnosed with ICD-10: F 60.31 'emotionally unstable personality disorder, borderline type', and 50 people from a population-based sample, by virtue of three methods complex: The Personality beliefs questionnaire in borderline personality disorder (PBQ-BPD), the "Reading the Mind in the Eyes" test (Eyes test), and the Interpersonal Reactivity Index (IRI) scale.

Results. The study revealed that, although the number of errors made while identifying the mental state of a person in the eyes does not differ in clinical and population-based samples, the type of errors in patients with BPD has certain particular characteristics: they are more prone to negative interpretations. It is demonstrated that patients with BPD assess themselves as more inclined to show empathic care and prone to a higher level of distress when facing situations where other people experience strong negative emotions. The revealed links between the features of the BPD and the indicators of empathy enable us to make assumptions about the mechanism of its impairments.

Conclusions. The conclusion is made that the targeted psychotherapy with negative interpretations is required for patients with BPD, as well as a decrease in the general stress level during the communication process.

KEY WORDS: borderline personality disorder, social cognition, empathy, empathic distress, psychotherapy.

CONTACTS: k.beniashvili@gmail.com, psytab2006@yandex.ru

Злокачественный нейролептический синдром у больной биполярным аффективным расстройством на фоне лечения оланзапином

Д.И. Малин, Э.Э. Цукарзи, И.В. Потапов, А.Г. Манасевич, Н.В. Масленников

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России,
Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Статья посвящена анализу клинического случая больной с биполярным аффективным расстройством, у которой на фоне лечения оланзапином отмечалось развитие злокачественного нейролептического синдрома. Описаны алгоритмы диагностики, дифференциальной диагностики и подходы к терапии, показана эффективность применения электросудорожной терапии. Также освещено состояние изучаемой проблемы на основе анализа современных публикаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, злокачественный нейролептический синдром, аутоиммунный NMDA-рецепторный энцефалит, электросудорожная терапия, плазмаферез, инфузионная терапия

КОНТАКТ: doctormalin@gmail.com

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) является редким, но крайне опасным осложнением нейролептической терапии, протекающим с кататонической симптоматикой и генерализованной мышечной ригидностью, нарушением сознания и комплексом соматовегетативных расстройств с центральной гипертермией. Течение ЗНС сопровождается изменениями основных параметров гомеостаза и функций жизненно важных органов и систем организма, что может приводить к летальному исходу. Летальность при ЗНС по данным различных публикаций составляет от 5,5 до 10 % [1–7], а частота развития – от 2,00 до 0,01 % всех больных, получающих нейролептики [7–10]. Наиболее часто ЗНС развивается при проведении нейролептической терапии у больных шизофренией или шизоаффективным расстройством. В мировой литературе описаны случаи развития осложнения у больных аффективными расстройствами, деменцией и органическими психозами [5]. Развитие ЗНС может отмечаться при назначении нейролептиков различных химических групп вне зависимости от их дозировок, но он наблюдается наиболее часто при назначении традиционного антипсихотика – галоперидола [1, 5, 7, 10–12]. Имеются описания отдельных случаев ЗНС и при применении атипичных антипсихотиков – клозапина, рисперидона, кветиапина и оланзапина [5, 7, 13], а также на фоне одномоментной отмены психотропных средств [1]. Факторами риска развития ЗНС являются наличие у больных резидуальной церебральной органической недостаточности (перенесенные анатомические и перинатальные вредности, черепно-мозговые травмы, инфекции и интоксикации [1, 2, 14]). Предполагается, что физическое истощение и дегидратация, возникающие на фоне психомоторного возбуждения, могут приводить к повышению чувствительности к нейролептикам и способствовать развитию ЗНС [7, 11]. К факторам риска ЗНС относится также наличие кататонических расстройств [7].

Большинство исследователей объясняют развитие ЗНС блокадой дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях и гипоталамусе, а не прямым токсическим действием нейролептиков [3, 4, 15]. У больных ЗНС отмечают подавление дофаминергической и повышение адренергической и серотонинергической активности [16]. Ряд исследователей рассматривает ЗНС как проявление острой нейролептической энцефалопатии [17]. При этом на ЭЭГ выявляются признаки метаболической энцефалопатии с генерализованным торможением электрической активности головного мозга [7, 8]. В результате проведенных клинико-патогенетических исследований было установлено, что в патогенезе ЗНС и фебрильной шизофрении важную роль играют иммунологические нарушения и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера с сенсibilизацией организма и последующим аутоиммунным поражением ЦНС, преимущественно гипоталамуса и висцеральных органов [2, 18]. Доказательством этого является высокая гуморальная сенсibilизация к различным аутоантигенам головного мозга [2]. Причиной летального исхода служат нарастающие нарушения гомеостаза (в первую очередь, водно-электролитного баланса) и гемодинамики, явления отека мозга.

Диагностика ЗНС основывается на выявлении основных симптомов осложнения: центральной гипертермии, кататонической симптоматики с развитием ступора и мышечной ригидности, нарушения сознания, а также характерных изменений лабораторных показателей (умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига, лейкопения и увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение активности креатининфосфокиназы (КФК) в плазме крови).

Наиболее ранним признаком развития ЗНС у больных шизофренией и шизоаффективным психозом, важным для диагностики осложнения, служит появление экстрапирамидной симптоматики с одновременным обострением психоза и развитием катато-

нических расстройств в виде ступора с явлениями негативизма и каталепсии [1, 7, 19]. В связи с этим некоторые исследователи рассматривают ЗНС как нейрорепитивный вариант злокачественной или фебрильной кататонии, относя их к заболеваниям одного спектра [20–22]. Это подтверждается как общностью клинических проявлений фебрильной шизофрении и ЗНС [2, 23–25], так и сходностью биохимических и иммунологических нарушений [2], а также общими принципами терапии. Они включают отмену нейрорепитивов, назначение транквилизаторов, проведение инфузионной и электросудорожной терапии (ЭСТ) [1, 2, 7, 8, 26–31].

Эффективность агониста дофаминовых рецепторов бромокриптина и миорелаксанта дантролена при ЗНС не подтверждена доказательными исследованиями [6, 32, 33]. Имеются данные об эффективности плазмафереза и гемосорбции [1, 20]. Прогноз течения ЗНС зависит от того, насколько быстро отменяется нейрорепитивная терапия и назначается интенсивная инфузионная терапия, корригирующая гомеостаз. При своевременной отмене нейрорепитивов, адекватности проведения инфузионной терапии и дифференцированном применении методов ЭСТ у большинства больных удается добиться терапевтического эффекта в течение первых 3–7 дней [1, 2].

В соответствии с рекомендациями DSM-5, ЗНС необходимо дифференцировать с такими заболеваниями, как вирусный энцефалит, объемные, сосудистые и аутоиммунные поражения центральной нервной системы, а также с состояниями, связанными с употреблением других лекарственных средств (амфетамины, фенциклидин, ингибиторы моноаминоксидазы, серотонинергические антидепрессанты и ряд других препаратов).

В 2007 г. были впервые описаны серии случаев аутоиммунного NMDA-рецепторного энцефалита, протекающего с психотическими симптомами и кататонией, вегетативными нарушениями и гипертермией, а также риском развития летального исхода [34]. Симптоматика этого заболевания, схожая с симптоматикой ЗНС и фебрильной кататонии, затрудняет дифференциальную диагностику [35, 36]. Заболевание вызывается антителами к NR1 и NR2-субъединицам глутаматного NMDA-рецептора. Первоначально антиNMDA-рецепторный энцефалит был описан у молодых женщин с тератомами яичников [34], впоследствии – вне связи с опухолевым процессом у лиц обоего пола и разных возрастов [37]. Диагностика антиNMDA-рецепторного энцефалита основывается на выявлении в плазме крови и спинномозговой жидкости аутоантител к NR1 и NR2-субъединицам глутаматного NMDA-рецептора [38–40].

В последние годы случаи аутоиммунного энцефалита были выявлены у больных психиатрических стационаров с первоначальными диагнозами шизофрении, шизоаффективного расстройства, нарколепсии и большого депрессивного расстройства [41, 42]. Лечение заболевания предусматривает проведение иммунотерапии с назначением иммуноглобулина и метилпреднизолона. Препаратом второй линии, который используют при отсутствии

эффекта, является ритуксимаб в сочетании с циклофосфамидом. Для купирования психомоторного возбуждения можно использовать транквилизаторы, атипичные антипсихотики или хлпромазин [43, 44]. Имеется положительный опыт применения ЭСТ [45–49] и плазмафереза [43, 44, 50, 51].

Клинический случай

Больная П., 1962 г.р. Поступила на лечение в отделение нелекарственных методов терапии Московского НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН» им. В.П. Сербского Министерства здравоохранения РФ 09.11.2016 с диагнозом «биполярное аффективное расстройство, маниакальный эпизод».

Анамнез. Наследственность психопатологически неотягощена. Родилась недоношенной, на 7-м месяце беременности. Раннее развитие без особенностей. В 3 года перенесла сотрясение головного мозга. Из перенесенных заболеваний: корь, ветряная оспа, гепатит А. Отмечались аллергические реакции на пенициллин и амитриптилин. Росла активным, общительным ребенком, имела много подруг, была эмоциональной, временами вспыльчивой. Менструации с 13 лет регулярные, установились сразу. Учеба с 7 лет. Окончила 10 классов средней школы и Московский торговый институт по специальности «товаровед». Официально замужем не была. В 1996 г. родила сына. Беременность и роды протекали без патологии. В настоящее время живет с родственниками, занимается домашним хозяйством, постоянной работы не имеет.

Психическое состояние больной впервые изменилось в конце 1995 г. в возрасте 33 лет. После конфликта на работе нарушился сон, была очень деятельной, чрезмерно активной, раздражительной. Затем настроение снизилось, стала вялой, безынициативной, не выходила из дома, не хотела ни с кем общаться, испытывала выраженные трудности в концентрации внимания, боялась выходить на работу и встречаться с сослуживцами. Сначала лечилась амбулаторно, а в начале 1996 г. в связи с неэффективностью терапии была госпитализирована и прошла курс стационарного лечения в психиатрической больнице г. Кимры. После выписки в течение последующих двух лет оставалась подавленной, бездеятельной, малоактивной. Очередное ухудшение состояния с июня 1999 г., когда нарушился сон, стала суетливой, возбужденной, навязчивой к окружающим, тратила большие суммы денег на ненужные покупки. 01.07.1999 была впервые госпитализирована на лечение в Московский НИИ психиатрии. При поступлении больная находилась в ясном сознании, была доступна продуктивному контакту, охотно вступает в беседу, речь громкая, в процессе беседы перескакивает с одной темы разговора на другую, активно жестикулирует. Начиная отвечать на какой-либо вопрос, не может остановиться, перебивает врача. Жалуется на стойкое нарушение сна и плохое настроение. К своему состоянию не критична, хотя и понимает необходимость госпитализации и лечения. Бредовых расстройств и обманов восприятия и суицидальных мыслей не обнаружива-

ет. Был установлен диагноз «биполярное аффективное расстройство, текущий маниакальный эпизод». Назначена терапия – галоперидол 11 мг/сут, карбонат лития 1200 мг/сут, феназепам 4 мг/сут, хлорпротиксен 50 мг/сут, тиаприд 300 мг/сут, циклодол 3 мг/сут, проведено пять сеансов ЭСТ. 08.07.1999 в удовлетворительном состоянии была выписана домой на амбулаторное лечение карбонатом лития под наблюдение ПНД по месту жительства. Рекомендованную терапию принимала нерегулярно. В дальнейшем с диагнозом «биполярное аффективное расстройство, текущий маниакальный эпизод» дважды госпитализировалась в Московский НИИ психиатрии – в 2001 и 2007 г. Обострения состояния были связаны с прекращением приема нормотимической терапии. С 2007 по январь 2016 г. отмечалась терапевтическая ремиссия. В это время принимала кветиапин 400 мг/сут, седалит 900 мг/сут. На этом фоне отмечалась прибавка массы тела. Последние несколько лет ухаживала за больными родителями. По этой причине фон настроения был снижен. Ухудшение состояния произошло в феврале 2016 г. после смерти матери. Повысилась активность, нарушился сон, стала возбужденной, многоречивой, конфликтной, раздражительной. Разругалась со своими родственниками, высказывала им беспочвенные обвинения. С 01.03.2016 по 01.04.2016 находилась на лечении в психиатрической больнице г. Твери, где прошла курс антипсихотической терапии традиционными и атипичными антипсихотиками в сочетании с карбамазепином. После выписки с 19.05.2016 по 01.11.2016 продолжила лечение в дневном стационаре при ПНД по месту жительства. Выписана в удовлетворительном состоянии на поддерживающей терапии оланзапином 10 мг/сут и тиоридазином 50 мг/сут. Однако достигнутое улучшение оказалось нестойким. Состояние больной ухудшилось вскоре после выписки. Вновь нарушился сон, стала возбужденной, раздражительной, гиперактивной, суетливой, бралась за множество дел и ни одно не доводила до конца, строила множество неосуществимых планов на будущее, в связи с чем 09.11.2016 была госпитализирована в Московский НИИ психиатрии.

Психическое состояние. При поступлении в ясном сознании, правильно ориентирована, доступна речевому контакту. Фон настроения повышен, мимика оживлена. Во время беседы перескакивает с темы на тему, путается в хронологии событий, фиксирована на внутрисемейных отношениях, негодует из-за того, что сын все делает по своему, «не слушает мать», одновременно рассказывает о своих планах по развитию бизнеса, чувствует прилив сил и энергии, которые хочет пустить на развитие своего дела. Суждения крайне легковесные, поверхностные. Во время беседы неусидчива, ерзает в кресле, суетлива, активно жестикулирует, легко раздражается. Внимание рассеянное. Грубых нарушений памяти и интеллекта не обнаруживается. Обманов восприятия, бредовых идей и суицидальных мыслей не выявляется.

Соматическое состояние. Обычного телосложения, избыточного питания. Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные ритмичные.

АД 120/75 мм рт. ст., пульс 86 уд./мин. Температура тела в норме. Стул и диурез не нарушены. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Отечность стоп нижних конечностей.

Неврологический статус: лицо симметричное, зрачки $D = S$, фотореакция сохранена. Мышечный тонус несколько повышен по пластическому типу. Сухожильные рефлексы неравномерные. В позе Ромберга неустойчива. Легкое промахивание при пальце-носовой пробе. Нарушения чувствительности и менингеальных знаков нет. Положительный симптом Маринеску – Родовичи и кистевой Россоломо с двух сторон.

Данные лабораторного обследования. В клиническом анализе крови от 10.11.2016 отмечалось некое снижение уровня гемоглобина (112 г/л) и эритроцитов ($3,89 \times 10^{12}/л$), в биохимическом анализе крови – повышенные уровни глюкозы (5,9 ммоль/л) и холестерина (6,7 ммоль/л). Анализ мочи без патологии. RB, ВИЧ, HBSAg, HCV отрицательные, BD, BL не выявлены, ЭКГ без патологии, рентгеноскопия грудной клетки без патологии.

Заключение терапевта: анемия легкой степени, ожирение 1–2-й степени, гиперхолестеринемия.

Заключение невролога: энцефалопатия смешанного генеза (резидуальная-церебральная органическая и дисциркуляторная).

Заключение окулиста: ангиопатия сетчатки.

Была назначена терапия – оланзапин до 20 мг/сут, карбонат лития 900 мг/сут, феназепам 2 мг на ночь в/м, хлорпротиксен 75 мг/сут. Несмотря на проводимое лечение, оставалась возбужденной, суетливой, раздражительной, навязчивой к персоналу и другим пациентам. Предлагала совместно заняться бизнесом по распространению косметики, обещая очень крупные доходы. Ночами подолгу не засыпала, порой заходила в палаты к другим больным, в том числе мужчинам, где раздевалась, громко звала родных. С 18 ноября 2016 г. стали отмечаться явления медикаментозной седации с повышенной сонливостью, появились дизартрия, угловатость и заторможенность моторики, шаткость походки. При этом сохранялись приподнятое настроение, суетливость, гиперактивность, назойливость. С 22.11.2016 резко повысился мышечный тонус, определялся тремор конечностей, симптом «зубчатого колеса». В схему лечения был добавлен антипаркинсонический корректор бипериден 4 мг/сут, доза оланзапина была снижена до 10 мг/сут. Несмотря на изменение в схеме лечения у больной сохранялись дневная сонливость и скованность. Заходила в кабинет к лечащему врачу, желая задать вопрос, садилась в кресло и засыпала, а в ночное время, напротив, становилась активнее, копалась в своих вещах, заходила в чужие палаты, просила дать позвонить родным, так как те якобы уже выехали за ней. С 27.11.2016 стала дезориентирована во времени – не могла верно назвать текущую дату, месяц, день недели. В верхней одежде ждала у двери мужа и сына, утверждая, что они обещали сейчас забрать ее из клиники. Вечером намеревалась справить нужду в прикроватную тумбочку, считая, что это и есть туалет, пыталась постирать белье без воды, утвер-

ждала, что находится в шиномонтаже у сына, путалась с указанием времени года, перестала контролировать физиологические отправления, мочилась в памперс. 30.11.2016 на фоне нарастающей мышечной ригидности появилась гипертермия до 38,2 °С. Практически перестала отвечать на вопросы, стала малоподвижной и все время лежала в кровати. При попытке согнуть или разогнуть руку оказывала выраженное сопротивление. Отмечался симптом воздушной подушки с ригидностью затылочных мышц. На коже груди, живота, спины и конечностей появилась пятнистая сыпь округлой формы размером 2–5 мм. В легких выявлено ослабленное дыхание. Пульс 96 ударов в минуту, артериальное давление 140/90 мм рт. ст. В крови отмечено увеличение СОЭ до 29 мм/ч, лейкоциты – $7,3 \times 10^9/\text{л}$, незначительное повышение АСТ до 52 ед/л, КФК в норме. На КТ головного мозга от 29.11.2016 участки патологической плотности в тканях мозга не выявлены, боковые желудочки симметричные, смещение срединных структур мозга не обнаружено. На МРТ головного мозга от 05.12.2016 очаговых изменений в веществе головного мозга не обнаружено. Имеет место наружная сообщающаяся гидроцефалия. Исследование крови не обнаружило повышения титров антител к NMDA-глутаматному рецептору, что исключило возможность постановки диагноза паранеопластического аутоиммунного энцефалита. Состояние больной было расценено как проявление ЗНС. С 30.11.2016 нейролептическая терапия была отменена. Назначена инфузионная терапия в виде растворов электролитов в объеме 1200–1600 мл в сутки под контролем диуреза, антибиотикотерапия в/м, феназепам до 2,5–3,0 мг/сут в/м, толперизон 225 мг/сут. На этом фоне проведено две процедуры плазмафереза с удалением 600 мл плазмы крови. Несмотря на проводимую терапию существенной динамики в состоянии больной добиться не удалось. 07.12.2017 было решено приступить к проведению ЭСТ. С 07.12.2016 по 19.12.2016 было проведено девять процедур ЭСТ с билатеральным наложением электродов под наркозом (атропин, пропофол, листенон). На фоне процедур ЭСТ постепенно нормализовался мышечный тонус, прояснилось сознание, начала ориентироваться на месте и приблизительно во времени. Стала вступать в беседу, однако ответы на вопросы давала с задержкой, была немногословна, путалась в хронологии событий, с трудом вспоминала имена. Гемодинамические и лабораторные показатели нормализовались. Редуцировались сыпь и отеки, при этом движения оставались медленными, моторика – угловатой. Много времени проводила в холле за просмотром телепередач, однако мало что понимала и запоминала из увиденного. Сама себя полностью обслуживала – самостоятельно принимала пищу, одевалась, ухаживала за собой, совершала гигиенические процедуры. Фон настроения оставался ровным, продуктивной психопатологической симптоматики не наблюдалось. 10.01.2017 была выписана домой в сопровождении родственников на поддерживающей терапии вальпроевой кислотой 300 мг/сут.

Катамнез. В течение четырех месяцев состояние больной остается стабильным, фон настроения ровный, поведение упорядоченное, сон хороший. Принимает нормотимическую терапию вальпроевой кислотой 300 мг/сут.

Разбор. Диагноз биполярного аффективного расстройства у данной больной не вызывает сомнения. Психические нарушения в виде очерченных аффективных фаз возникли у больной в возрасте 32 лет. В основном в структуре обострений преобладает маниакальная симптоматика с нарушением сна и поведения, которые являются причиной госпитализации больной в психиатрические стационары. С 2007 по 2016 г. отмечалась стойкая терапевтическая ремиссия по типу интермиссии на фоне приема нормотимической терапии и кветиапина. Настоящее обострение состояния связано с психотравмирующей ситуацией смерти и похорон матери. При поступлении статус больной определялся как маниакальный. Развитие симптомов ЗНС в виде нарушения сознания, кататонического ступора с мышечной ригидностью и гипертермией произошло на фоне лечения оланзапином. Отметим, что развитию кататонической симптоматики и гипертермии предшествовало появление экстрапирамидных расстройств – тремора с повышением мышечного тонуса и симптомом «зубчатого колеса», а также наличие делириозного помрачения сознания, а не онейроида. Указанные особенности не позволяют диагностировать возникшее состояние как фебрильную шизофрению в понимании отечественных исследователей [2, 20, 23, 24]. При этом в анамнезе отмечалась хорошая переносимость как традиционных, так и атипичных антипсихотиков. Развитие ЗНС на фоне приема оланзапина описано лишь в одном случае и встречается достаточно редко [13]. Для постановки диагноза ЗНС больной было проведено развернутое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, которое позволило исключить острое нарушение мозгового кровообращения, объемный процесс, аутоиммунный энцефалит. В анамнезе больной имеют место признаки, указывающие на наличие органической мозговой недостаточности: родилась недоношенной, черепно-мозговая травма в детском возрасте, присоединившиеся метаболические и сосудистые нарушения. На наличие органически измененной «почвы» указывают данные неврологического обследования, заключение окулиста и МРТ головного мозга. Известно, что органическая мозговая недостаточность является одним из факторов риска развития тяжелых экстрапирамидных побочных эффектов и ЗНС [1]. Отметим, что добиться положительного эффекта в данном случае удалось только после проведения ЭСТ – предшествующая ей отмена нейролептиков, назначение инфузионной терапии и плазмафереза не смогли стабилизировать состояние больной. Проведение ЭСТ позволило в короткие сроки добиться редукции кататонической симптоматики со снижением мышечного тонуса и нормализацией температуры тела с последующим выходом в стойкую ремиссию.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000. – 207 с.
2. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. – М.: Норма, 1997. – 232 с.
3. Caroff S.N. The neuroleptic malignant syndrome // J Clin Psychiat. – 1980. – Vol. 41, No. 3. – P. 1–26.
4. Levenson J.L. Neuroleptic malignant syndrome // Amer J Psychiat. – 1985. – Vol. 142, No. 10. – P. 1137–1145.
5. Moscovich M., Novak F., Fernandes A. et al. Neuroleptic malignant syndrome // Arq Neuropsiquiatr. – 2011. – Vol. 69, No. 5. – P. 751–755.
6. Reulbach U., Dutsch C., Biermann T. et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome // Critical Care. – 2007. – Vol. 11. – P. 4–10.
7. Strawn J.R., Keck P.E., Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome // Am J Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. – P. 870–876.
8. Caroff S.N., Mann S.C. Neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1988. – Vol. 24. – P. 25–29.
9. Keck P.E., Pope H.G., McElroy S.L. Declining Frequency of Neuroleptic Malignant Syndrome in a Hospital Population // Amer J Psychiat. – 1991. – Vol. 148, No. 7. – P. 880–882.
10. Spivak B., Malin D., Kozirev V. et al. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital in Moscow // Eur Psychiatry. – 2000. – Vol. 15. – P. 330–333.
11. leptic malignant syndrome. A case-control study // Arch Gen Psychiatry. – 1989. – Vol. Keck P.E., Pope H.G., Cohen B.M., McElroy S.L., Nierenberg A.A. Risk factors for neuro46. – P. 914–918.
12. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Малин Д.И. Неотложная помощь в психиатрии // Неотложная помощь в медицинской практике / под ред. А.Б. Веркина, Б.С. Брискина. – М.: Литера, 2007. – С. 57–93.
13. Norgard N.B., Stark J.E. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome // Pharmacotherapy. – 2006. – Vol. 26. – P. 1180–1182.
14. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Политическая мысль, 2012. – С. 810–829.
15. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
16. Spivak B., Malin D., Vered Y. et al. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – Vol. 101. – P. 226–230.
17. Авруцкий Г.Я., Райский В.А., Цыганков Б.Д. Клиника и течение злокачественного нейролептического синдрома (острой фебрильной нейролептической энцефалопатии) // Журн. невропатол. и психиатр. – 1987. – Вып. 9. – С. 1391–1396.
18. Чехонин В.П., Морозов Г.В., Морковкин В.М., Кекелидзе З.И. Иммунохимическое изучение проницаемости гематоэнцефалического барьера при критических состояниях, обусловленных фебрильной шизофренией и острыми алкогольными энцефалопатиями // Мат. 8-го съезда невропат. и психиатр. – М., 1988. – Т. 3. – С. 132–134.
19. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Малин Д.И. Неотложная терапия в психиатрии // Медицина критических состояний. – 2004. – № 6. – С. 36–41.
20. Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Критические состояния в психиатрии. – М.: ГНЦССП им. В.П. Сербского, 1997. – 362 с.
21. Mann S.C., Auriacombe M., Macfadden W. et al. Lethal catatonia: clinical aspects and therapeutic intervention. A review of the literature [in French] // Ence phale. – 2001. – Vol. 27. – P. 213–216.
22. Luchini F., Lattanzi L., Bartolommei N. et al. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: Two disorders of the same spectrum? Four case reports // J Nerv Ment Dis. – 2013. – Vol. 1. – P. 36–42.
23. Ромасенко В.А. Гипертоксическая шизофрения. – М.: Медицина, 1967. – 240 с.
24. Тиганов А.С. Фебрильная шизофрения: клиника, патогенез, лечение. – М.: Медицина, 1982. – 128 с.
25. Stauder K.N. Die todliche Katatonie // Arch Psychiat Nervenkr. – 1934. – Bd. 102. – S. 614–634.
26. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
27. Малин Д.И. Злокачественный нейролептический синдром: диагностика и терапия // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 2. – С. 2–8.
28. Малин Д.И., Рывкин П.В. Клинические рекомендации по расстройствам сознания у больных с критическими состояниями // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 1. – С. 28–36.
29. Ghaziuddin N., Alkhouri I., Champine D. et al. ECT treatment of malignant catatonia/NMS in an adolescent: a useful lesson in delayed diagnosis and treatment // J ECT. – 2002. – Vol. 18, No. 2. – P. 95–98.
30. Patel A.L., Shaikh W.A., Khobragade A.K. et al. Electroconvulsive Therapy in Drug Resistant Neuroleptic Malignant Syndrome // JAPI. – 2008. – Vol. 56. – P. 49–50.
31. Trollor J.N., Sachdev P.S. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases // Aust NZ J Psychiatry. – 1999. – Vol. 33. – P. 650–659.
1. Malin D.I. Pobochnoe deistvie psikhotropnykh sredstv. – M.: Vuzovskaya kniga, 2000. – 207 s.
2. Tsygankov B.D. Kliniko-patogeneticheskie zakonomernosti razvitiya febril'nykh pristupov shizofrenii i sistema ikh terapii. – M.: Norma, 1997. – 232 c.
3. Caroff S.N. The neuroleptic malignant syndrome // J Clin Psychiat. – 1980. – Vol. 41, No. 3. – P. 1–26.
4. Levenson J.L. Neuroleptic malignant syndrome // Amer J Psychiat. – 1985. – Vol. 142, No. 10. – P. 1137–1145.
5. Moscovich M., Novak F., Fernandes A. et al. Neuroleptic malignant syndrome // Arq Neuropsiquiatr. – 2011. – Vol. 69, No. 5. – P. 751–755.
6. Reulbach U., Dutsch C., Biermann T. et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome // Critical Care. – 2007. – Vol. 11. – P. 4–10.
7. Strawn J.R., Keck P.E., Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome // Am J Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. – P. 870–876.
8. Caroff S.N., Mann S.C. Neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1988. – Vol. 24. – P. 25–29.
9. Keck P.E., Pope H.G., McElroy S.L. Declining Frequency of Neuroleptic Malignant Syndrome in a Hospital Population // Amer J Psychiat. – 1991. – Vol. 148, No. 7. – P. 880–882.
10. Spivak B., Malin D., Kozirev V. et al. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital in Moscow // Eur Psychiatry. – 2000. – Vol. 15. – P. 330–333.
11. leptic malignant syndrome. A case-control study // Arch Gen Psychiatry. – 1989. – Vol. Keck P.E., Pope H.G., Cohen B.M., McElroy S.L., Nierenberg A.A. Risk factors for neuro46. – P. 914–918.
12. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Malin D.I. Neotlozhnaya pomoshch' v psikhiiatrii // Neotlozhnaya pomoshch' v meditsinskoj praktike / pod red. A.B. Vertkina, B.S. Briskina. – M.: Litera, 2007. – С. 57–93.
13. Norgard N.B., Stark J.E. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome // Pharmacotherapy. – 2006. – Vol. 26. – P. 1180–1182.
14. Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike) / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Politicheskaya mysl', 2012. – С. 810–829.
15. Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii: rukovodstvo dlya vrachei / pod red. S.N. Mosolova. – London, 2004.
16. Spivak B., Malin D., Vered Y. et al. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – Vol. 101. – P. 226–230.
17. Avrutskii G.Ya. Raiskii V.A. Tsygankov B.D. Klinika i techenie zlokachestvennogo neurolepticheskogo sindroma (ostroi febril'noi neurolepticheskoi entsefalopatii) // Zhurn. nevropatol. i psikhiatr. – 1987. – Vyp. 9. – S. 1391–1396.
18. Chekhonin V.P., Morozov G.V., Morkovkin V.M., Kekelidze Z.I. Immunokhimicheskoe izuchenie pronitsaemosti gematoentsefalicheskogo bar'era pri kriticheskikh sostoyaniyakh, obuslovlennykh febril'noi shizofreniei i ostrymi alkogol'nymi entsefalopatiyami // Mat. 8-go s'ezda nevropat. i psikhiatr. – M., 1988. – T. 3. – S. 132–134.
19. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Malin D.I. Neotlozhnaya terapiya v psikhiiatrii // Meditsina kriticheskikh sostoyanii. – 2004. – № 6. – S. 36–41.
20. Kekelidze Z.I., Chekhonin V.P. Kriticheskie sostoyaniya v psikhiiatrii. – M.: GNTsSSP im. V.P. Serbskogo, 1997. – 362 s.
21. Mann S.C., Auriacombe M., Macfadden W. et al. Lethal catatonia: clinical aspects and therapeutic intervention. A review of the literature [in French] // Ence phale. – 2001. – Vol. 27. – P. 213–216.
22. Luchini F., Lattanzi L., Bartolommei N. et al. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: Two disorders of the same spectrum? Four case reports // J Nerv Ment Dis. – 2013. – Vol. 1. – P. 36–42.
23. Romasenko V.A. Gipertoksicheskaya shizofreniya. – M.: Meditsina, 1967. – 240 s.
24. Tiganov A.S. Febril'naya shizofreniya: klinika, patogeneza, lechenie. – M.: Meditsina, 1982. – 128 s.
25. Stauder K.N. Die todliche Katatonie // Arch Psychiat Nervenkr. – 1934. – Bd. 102. – S. 614–634.
26. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoi terapii shizofrenii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2014. – № 1. – S. 27–36.
27. Malin D.I. Zlokachestvennyi neurolepticheskii sindrom: diagnostika i terapiya // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2016. – № 2. – S. 2–8.
28. Malin D.I., Ryvkin P.V. Klinicheskie rekomendatsii po rasstroistvam soznaniya u bol'nykh s kriticheskimi sostoyaniyami // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2016. – № 1. – S. 28–36.
29. Ghaziuddin N., Alkhouri I., Champine D. et al. ECT treatment of malignant catatonia/NMS in an adolescent: a useful lesson in delayed diagnosis and treatment // J ECT. – 2002. – Vol. 18, No. 2. – P. 95–98.
30. Patel A.L., Shaikh W.A., Khobragade A.K. et al. Electroconvulsive Therapy in Drug Resistant Neuroleptic Malignant Syndrome // JAPI. – 2008. – Vol. 56. – P. 49–50.
31. Trollor J.N., Sachdev P.S. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases // Aust NZ J Psychiatry. – 1999. – Vol. 33. – P. 650–659.

32. Малин Д.И., Равилов Р.С., Козырев В.Н. Эффективность бромокриптина и дантролена в комплексной терапии злокачественного нейролептического синдрома // Российский психиатрический журнал. – 2008. – № 5 – С. 75–81.
33. Sakkas P.I., Davis J.M., Janicak P.G., Wang Z.Y. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1991. – Vol. 27. – P. 381–384.
34. Dalmau J., Tuzun E., Wu H.Y., Masjuan J. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // Ann Neurol. – 2007. – Vol. 61. – P. 25–36.
35. Consoli A., Ronen K., An-Gourfinkel I. et al. Malignant catatonia due to anti-NMDA-receptor encephalitis in a 17-year-old girl: case report // Child Adolesc Psychiatry Ment Health. – 2011. – Vol. 5. – P. 15.
36. Kiani R., Lawden, M., Eames P. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism // BJ Psych Bulletin. – 2015. – Vol. 39. – P. 32–35.
37. Lancaster E. and Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing // Nature Reviews Neurology. – 2012. – Vol. 8, No. 7. – P. 380–390.
38. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E. G. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // The Lancet Neurology. – 2008. – Vol. 7, No. 12. – P. 1091–1098.
39. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez, M.R. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // The Lancet Neurology. – 2011. – Vol. 10, No. 1. – P. 63–74.
40. Gonzalez-Valcarcel J., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Differential diagnosis of encephalitis due to anti-NMDA receptor antibodies // Neurologia. – 2010. – Vol. 25. – P. 409–413
41. Steiner J., Walter M., Glanz W. et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70. – P. 271–278.
42. Tsutsui K., Kanbayashi T., Tanaka K. et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features // BMC Psychiatry. – 2012. – Vol. 12. – P. 37.
43. Kuppuswamy P.S., Takala C.R., Sola C.L. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions // General Hospital Psychiatry. – 2014. – P. 1–4.
44. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study // The Lancet Neurology. – 2013. – Vol. 12, No. 2. – P. 157–165.
45. Braakman H.M., Moers-Hornikx V.M., Arts B.M. et al. Pearls and oysters: electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis // Neurology. – 2010. – Vol. 75. – P. 44–46.
46. Kruse J.L., Jeffrey J.K., Davis M.C. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a targeted review of clinical presentation, diagnosis, and approaches to psychopharmacologic management // Ann Clin Psychiatry. – 2014. – Vol. 26. – P. 111–119.
47. Lee A., Glick D., Dinwiddie S. Electroconvulsive therapy in a pediatric patient with malignant catatonia and paraneoplastic limbic encephalitis // J ECT. – 2006 – Vol. 22. – P. 267–270.
48. Lee E.M., Kang J.K., Oh J.S. et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography Findings with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis that Showed Variable Degrees of Catatonia: Three Cases Report // Journal of Epilepsy Research. – 2014. – Vol. 4, No. 2. – P. 69–73.
49. Matsumoto T., Matsumoto K., Kobayashi T., Kato S. Electroconvulsive therapy can improve psychotic symptoms in anti-NMDA-receptor encephalitis // Psychiatry Clin Neurosci. – 2012. – Vol. 66, No. 3. – P. 242–243.
50. Agrawal S., Vincent A., Jacobson L. et al. Successful treatment of anti-N-methyl-d-aspartate receptor limbic encephalitis in a 22-month-old child with plasmapheresis and pharmacological immunomodulation // Arch Dis Child. – 2009. – Vol. 95. – P. 312.
51. Mirza M.R., Pogoniler J., Paral K. et al. Therapeutic Plasma Exchange For Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Case Report and Review of Literature // Journal of Clinical Apheresis. – 2011. – Vol. 26. – P. 362–365.
32. Malin D.I., Ravilov R.S., Kozyrev V.N. Effektivnost' bromokriptina i dantrolena v kompleksnoi terapii zlokachestvennogo neurolepticheskogo sindroma // Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal. – 2008. – № 5 – S. 75–81.
33. Sakkas P.I., Davis J.M., Janicak P.G., Wang Z.Y. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1991. – Vol. 27. – P. 381–384.
34. Dalmau J., Tuzun E., Wu H.Y., Masjuan J. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // Ann Neurol. – 2007. – Vol. 61. – P. 25–36.
35. Consoli A., Ronen K., An-Gourfinkel I. et al. Malignant catatonia due to anti-NMDA-receptor encephalitis in a 17-year-old girl: case report // Child Adolesc Psychiatry Ment Health. – 2011. – Vol. 5. – P. 15.
36. Kiani R., Lawden, M., Eames P. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism // BJ Psych Bulletin. – 2015. – Vol. 39. – P. 32–35.
37. Lancaster E. and Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing // Nature Reviews Neurology. – 2012. – Vol. 8, No. 7. – P. 380–390.
38. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E. G. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // The Lancet Neurology. – 2008. – Vol. 7, No. 12. – P. 1091–1098.
39. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez, M.R. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // The Lancet Neurology. – 2011. – Vol. 10, No. 1. – P. 63–74.
40. Gonzalez-Valcarcel J., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Differential diagnosis of encephalitis due to anti-NMDA receptor antibodies // Neurologia. – 2010. – Vol. 25. – P. 409–413
41. Steiner J., Walter M., Glanz W. et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70. – P. 271–278.
42. Tsutsui K., Kanbayashi T., Tanaka K. et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features // BMC Psychiatry. – 2012. – Vol. 12. – P. 37.
43. Kuppuswamy P.S., Takala C.R., Sola C.L. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions // General Hospital Psychiatry. – 2014. – P. 1–4.
44. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study // The Lancet Neurology. – 2013. – Vol. 12, No. 2. – P. 157–165.
45. Braakman H.M., Moers-Hornikx V.M., Arts B.M. et al. Pearls and oysters: electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis // Neurology. – 2010. – Vol. 75. – P. 44–46.
46. Kruse J.L., Jeffrey J.K., Davis M.C. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a targeted review of clinical presentation, diagnosis, and approaches to psychopharmacologic management // Ann Clin Psychiatry. – 2014. – Vol. 26. – P. 111–119.
47. Lee A., Glick D., Dinwiddie S. Electroconvulsive therapy in a pediatric patient with malignant catatonia and paraneoplastic limbic encephalitis // J ECT. – 2006 – Vol. 22. – P. 267–270.
48. Lee E.M., Kang J.K., Oh J.S. et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography Findings with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis that Showed Variable Degrees of Catatonia: Three Cases Report // Journal of Epilepsy Research. – 2014. – Vol. 4, No. 2. – P. 69–73.
49. Matsumoto T., Matsumoto K., Kobayashi T., Kato S. Electroconvulsive therapy can improve psychotic symptoms in anti-NMDA-receptor encephalitis // Psychiatry Clin Neurosci. – 2012. – Vol. 66, No. 3. – P. 242–243.
50. Agrawal S., Vincent A., Jacobson L. et al. Successful treatment of anti-N-methyl-d-aspartate receptor limbic encephalitis in a 22-month-old child with plasmapheresis and pharmacological immunomodulation // Arch Dis Child. – 2009. – Vol. 95. – P. 312.
51. Mirza M.R., Pogoniler J., Paral K. et al. Therapeutic Plasma Exchange For Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Case Report and Review of Literature // Journal of Clinical Apheresis. – 2011. – Vol. 26. – P. 362–365.

The Malignant Neuroleptic Syndrome at the Bipolar Affective Disorder Patient Treated with Olanzapine

D.I. Malin, E.E. Tsukarzi, I.V. Potapov, A.G. Manasevich, N.V. Maslennikov

Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

Article is devoted to the analysis of a clinical case of the bipolar affective disorder patient treated with olanzapine and developed MNS. The algorithm of diagnostics and differential diagnostics and approaches to therapy are described, the efficiency of use of EST is shown. Also describes the state of the problems with the analysis of modern publications.

KEY WORDS: bipolar affective disorder, malignant antipsychotic syndrome, autoimmune NMDA receptor encephalitis, EST, plasma exchange, infusional therapy.

CONTACT: doctormalin@gmail.com

Алгоритм биологической терапии панического расстройства

С.С. Потанин¹, А.А. Бебуришвили¹, М.В. Гантман¹, М.А. Морозова¹, С.Н. Мосолов².

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Москва, Россия

² ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

В настоящей публикации представлен алгоритм биологической терапии панического расстройства, созданный на основе анализа российских и зарубежных литературных источников (клинических исследований, мета-анализов, рекомендаций по лечению и др.). Подробно описана психофармакотерапия панического расстройства, в том числе группы используемых для лечения лекарственных препаратов, терапия первого выбора, действия при ее неэффективности, наиболее частые ошибки при подборе терапии и возможные стратегии преодоления резистентности. Приведенные рекомендации содержат указания на литературные данные и уровни доказательности этих источников. В кратком виде алгоритм лечения представлен в виде схемы. Указан полный список использованной литературы и рекомендованных источников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: паническое расстройство, алгоритм терапии, антидепрессанты, анксиолитики, СИОЗС

КОНТАКТ: potanin_ss@mail.ru

Список сокращений

АД – антидепрессант(ы)
ПР – паническое расстройство
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
цТМС – циклическая (импульсная) транскраниальная магнитная стимуляция
ТЦА – трициклические антидепрессанты

Введение

Настоящая публикация представляет собой структурированный алгоритм биологической терапии панического расстройства (ПР), базирующийся на принципах доказательной медицины. Для его разработки были использованы литературные данные (мета-анализы и результаты отдельных клинических исследований) и рекомендации национальных экспертных групп (British Association for Psychopharmacology [1], American Psychiatric Association [2]).

В МКБ-10 ПР описывается следующим образом [3].

А. Рекуррентные панические атаки, не связанные со специфическими ситуациями или предметами, а часто случающиеся спонтанно (эти эпизоды непредсказуемы). Панические атаки не связаны с заметным напряжением или с проявлением опасности или угрозы жизни.

Б. Паническая атака характеризуется всеми следующими признаками:

1. Это дискретный эпизод интенсивного страха или дискомфорта.
2. Она начинается внезапно.
3. Она достигает максимума в течение нескольких минут и длится по меньшей мере несколько минут.
4. Должны присутствовать минимум четыре симптома из числа нижеперечисленных, причем один из них должен быть из перечня а)–г).

Вегетативные симптомы:

- а) усиленное или учащенное сердцебиение,
- б) потливость,
- в) дрожание или тремор,
- г) сухость во рту (не обусловленная приемом препаратов или дегидратацией).

Симптомы, относящиеся к телесным ощущениям:

- д) затруднения дыхания,
- е) чувство удушья,
- ж) боли или дискомфорт в груди,
- з) тошнота или абдоминальный дискомфорт (например, жжение в желудке).

Симптомы, относящиеся к психическому состоянию:

- и) чувство головокружения, неустойчивости, обморока,
- к) ощущение, что предметы нереальны (дереализация) или что собственное Я отделилось или «находится не здесь» (деперсонализация),
- л) страх потери контроля, сумасшествия или наступающей смерти,
- м) страх умереть.

Общие симптомы:

- н) приливы или чувство озноба,
- о) онемение или ощущение покалывания.

В. Наиболее часто используемые критерии исключения. Приступы паники не обусловлены физическим расстройством, органическим психическим расстройством (F00–F09) или другим психическим расстройством, таким как шизофрения и связанные с ней расстройства (F20–F29), (аффективные) расстройства настроения (F30–F39) или соматоформные расстройства (F45–).

Полного понимания нейробиологии ПР на данный момент не достигнуто [4], хотя в многочисленных исследованиях была показана роль аномалий строения и функции лимбической системы, базальных ганглиев, структур ствола мозга, а также височной и префронтальной зоны коры [5–11]. В отношении нейромедиаторных систем нарушение функции двух из

них – ГАМК-ергической (во фронтальной и височной коре) и серотониновой (в ядрах шва продолговатого мозга) – играют существенную роль в развитии панических атак [12–14]. Также есть свидетельства о роли орексиновой системы в патогенезе ПР [15]. Важный вклад вносят и различные генетические факторы [16–18].

Актуальность разработки рекомендаций по терапии ПР определяется высокой распространенностью данного состояния, существенным негативным влиянием на качество жизни и работоспособность пациентов [19–25], а также отсутствием в настоящее время общепринятых алгоритмов лечения на русском языке.

В настоящих рекомендациях использованы следующие категории доказательности:

A – доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению, которые получены на основании одного, хорошо спланированного, или нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ)* или большого систематического обзора (мета-анализа) РКИ.

B – относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предположение. Доказательства получены на основании по крайней мере одного контролируемого исследования или систематического обзора когортных исследований или РКИ.

C – доказательства из неконтролируемых исследований или описание случаев/мнений экспертов:

C1 – неконтролируемые исследования;

C2 – описания случаев;

C3 – мнение экспертов или клинический опыт.

D – неоднородные результаты, т. е. положительные РКИ перевешиваются примерно равным количеством исследований с отрицательным результатом.

E – отрицательные доказательства, т. е. достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства или метода лечения в определенной ситуации.

F – недостаточно доказательств, т. е. данный момент не хватает сведений для принятия решения об эффективности или неэффективности препарата.

Уровень (ранг) рекомендации:

1. Категория доказательности **A** + оптимальное соотношение риск/польза.

2. Категория доказательности **A** + удовлетворительное соотношение риск/польза.

3. Категория доказательности **B** + оптимальное соотношение риск/польза.

4. Категория доказательности **B** + удовлетворительное соотношение риск/польза.

5. Категория доказательности **C**.

6. Категория доказательности **D**.

* Основные данные в РКИ получены на популяциях пациентов с диагностированным ПР по критериям DSM-IV-TR [26].

Алгоритм биологической терапии ПР

Алгоритм выбора и коррекции биологической терапии ПР в сжатом виде представлен на рисунке.

Этапы лечения

Терапию ПР подразделяют на три этапа: купирующий (борьба с основными симптомами), продолженный (стабилизация состояния) и поддерживающий (профилактика рецидивов) [27, 28]. Кроме того, отдельно выделяют терапию купирования начавшейся панической атаки [19].

Эффективность различных групп психофармакологических препаратов

Эффективность терапии ПР надежно доказана для части АД: СИОЗС (A1), венлафаксина (A1), ТЦА – имипрамина и кломипрамина (A2) [12, 29–36]. Имеются также данные об эффективности некоторых других антидепрессантов: мirtазапина (C5) [37, 38], моклобемида (C5) [39], дулоксетина [40] и милнаципрана (C5) [41].

Эффективность терапии ПР доказана для нескольких бензодиазепинов: алпразолама, клоназепама, диазепамы и лоразепамы (A2) [42–45].

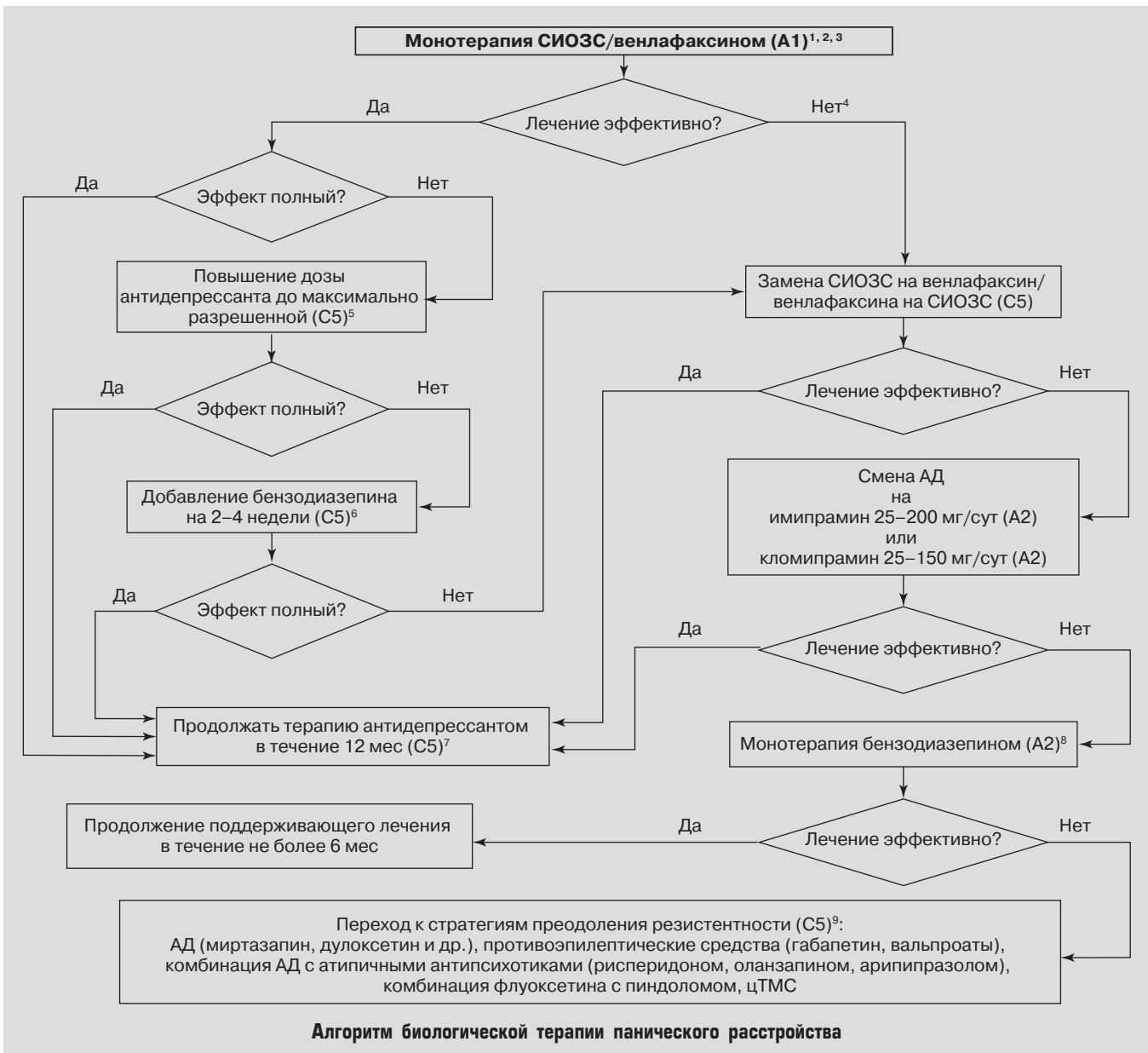
Эффективность других групп препаратов в настоящее время надежно не подтверждена. Отдельные исследования показывают эффективность антиконвульсантов: вальпроата натрия (C5) [46, 47], габапентина (C5) [48, 49] и тиагабина [50].

Атипичные антипсихотики, такие как рисперидон [51], оланзапин [52] и арипипразол [53], в открытых исследованиях продемонстрировали эффективность в отношении терапевтически резистентного ПР только в сочетании с АД (C5). Кветиапин, несмотря на наличие отдельных сообщений об эффективности, в открытом исследовании оказался неэффективен (F), во всяком случае, в отношении резистентного к СИОЗС ПР [54].

Доказана неэффективность бупропиона (E) [56], бупропиона (E) [57] и пропранолола (E) [57] для лечения ПР.

Антидепрессанты

Различные СИОЗС, ТЦА (кломипрамин, имипрамин) и венлафаксин в целом сравнимы по эффективности в отношении лечения ПР (A1) [58, 59]. При этом по профилю безопасности СИОЗС и венлафаксин превосходят ТЦА (A1) [60, 61], в связи с чем эти препараты являются психофармакотерапией первого выбора при этой патологии (A1). Частыми побочными эффектами СИОЗС и венлафаксина являются тошнота, снижение аппетита, расстройства стула, сексуальная дисфункция. Все эти явления во многом связаны с основным нейротрансмиссивным эффектом препаратов – активацией серотонинергической системы [32, 62–64]. Для ТЦА более характерны антихолинергические эффекты (сухость во рту,



Примечания к алгоритму.

1. Флуоксетин 20–60 мг/сут (A1); сертралин 50–200 мг/сут (A1); пароксетин 40–60 мг/сут (A1); флувоксамин 100–300 мг/сут (A1); циталопрам 20–60 мг/сут (A1); эсциталопрам 10–20 мг/сут (A1); венлафаксин 75–225 мг/сут (A1).

2. Возможна комбинация с бензодиазепином в первые 2–4 недели лечения (C5).

3. В связи с высокой эффективностью когнитивно-поведенческой терапии в отношении ПР, показанной в многочисленных РКИ и мета-анализах, в каждом случае заболевания целесообразно рассмотреть возможность лечения пациента по этой методике. Подробное рассмотрение вопроса о применении психотерапии при ПР в алгоритме не приводится в связи с тем, что он посвящен исключительно биологическим способам лечения ПР.

4. В каждом случае неэффективности терапии в первую очередь необходимо удостовериться в соблюдении пациентом режима приема терапии.

5. Продолжение лечения в максимальной дозе в течение 4–6 недель (C5).

6. Такая стратегия возможна в случае, если бензодиазепин не был назначен с самого начала лечения в комбинации с антидепрессантом.

7. Первые 6 мес. в той же дозировке, затем еще 6 мес. в половинной дозе, затем постепенно отменить лечение (C5).

8. Алпразолам 0,75–6,00 мг/сут (A2); клоназепам 1–4 мг/сут (A2); лоразепам 2,0–7,5 мг/сут (A2); диазепам 5–30 мг/сут (A2); феназепам 1–6 мг/сут (A2).

9. В случае резистентности состояния к терапии СИОЗС, венлафаксином и бензодиазепинами следует провести дополнительную дифференциальную диагностику с другими как психическими (аффективные расстройства, шизотипическое расстройство, шизофрения и др.), так и соматическими (гипертиреоз, ишемическая болезнь сердца, феохромоцитомы и др.) расстройствами. В случае подтверждения диагноза ПР возможно использование следующих стратегий преодоления резистентности:

- назначение АД (помимо СИОЗС и венлафаксина): моклобемид 300–600 мг/сут (C5); мirtазапин 15–45 мг/сут (C5); дулоксетин 60–120 мг/сут (C5); милнаципран 50–100 мг/сут (C5);
- назначение противосеипептических препаратов: габапентин 600–3600 мг/сут (C5), вальпроевая кислота 500–3000 мг/сут (C5);
- добавление к АД антипсихотиков: оланзапин 2,5–20 мг/сут (C5), рисперидон 0,25–3,00 мг/сут (C5), арипипразол 5–30 мг/сут (C5);
- комбинация флуоксетина 20 мг/сут с пиндололом 7,5 мг/сут (C5);
- цТМС (C5).

запоры, задержка мочеиспускания, нарушения аккомодации, тахикардия, когнитивная дисфункция в виде снижения памяти, внимания и затруднения процессов обучения), сонливость, головокружение, сексуальная дисфункция, потливость, ортостатическая гипотензия [65, 66]. Назначение ТЦА не рекомендовано лицам пожилого возраста в связи с особой опасностью антихолинергических эффектов у этой группы пациентов, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, например, аденомы предстательной железы, закрытоугольной глаукомы и др. [67].

Одним из главных недостатков антидепрессантов всех групп при лечении ПР является длительное время развития эффекта – около 3–4 недель [2, 32]. Кроме того, в начале лечения может возникать усиление тревоги [64], что требует осторожной титрации дозы и/или комбинации с бензодиазепинами на начальном этапе (A2) [68–70].

Бензодиазепины

Для бензодиазепинов (алпразолама, лоразепама, клоназепама, диазепама) характерно быстрое развитие эффекта: через несколько минут после применения пациенты ощущают облегчение симптоматики панической атаки [2, 71–73], в связи с чем препараты именно этой группы рекомендуется использовать для ее купирования (A2). Ограниченное применение препаратов данной группы связано с профилем их безопасности, а именно развитием зависимости, нарастанием толерантности, седацией, нарушениями памяти [2, 74]. Часто используемой в рутинной практике стратегией является аугментация бензодиазепамина и АД в начале терапии на период развития эффекта последнего. Согласно некоторым исследованиям [68–70], такая тактика может быть целесообразной (A2), но при этом необходимо учитывать несколько важных моментов. Во-первых, с большой осторожностью следует назначать бензодиазепины пациентам с теми или иными зависимостями (алкоголизм, наркомания, токсикомания), как текущими, так и анамнестическими, поскольку для них известен феномен перекрестной зависимости, а также более быстрого нарастания толерантности [75]. Стоит приложить все возможные усилия для сбора наркологического анамнеза в этой ситуации, так как среди пациентов с ПР зависимости от психоактивных веществ встречаются относительно часто [76–79]. Во-вторых, применение бензодиазепинов у пожилых пациентов не рекомендовано в связи с высоким риском падений (C5) [80]. В-третьих, назначение бензодиазепинов «по потребности», согласно исследованиям, оказывается менее эффективной и безопасной стратегией, чем постоянный прием по рекомендованной схеме (C5) [81]. Этот феномен может объясняться как неадекватным увеличением дозы самими пациентами из-за страха развития панической атаки, так и резкими изменениями концентрации препаратов в плазме крови. В этой связи при назначении бензодиазепинов следует учитывать период полувыведения бензодиазепамина при решении вопроса о частоте

приема. Например, алпразолам в связи с относительно небольшим периодом полувыведения следует назначать с частотой не менее трех раз в день. В-четвертых, оптимальная длительность курса приема бензодиазепинов составляет 2–3 недели, по истечении которых препарат желателно постепенно отменить. Более длительная монотерапия бензодиазепинами может быть показана только в случае полной резистентности к АД, при этом максимально допустимый курс лечения составляет не более шести месяцев (B4) [1, 2, 72].

Особое внимание при динамическом наблюдении пациента, получающего бензодиазепины, нужно уделять признакам формирования зависимости и нарастанию толерантности. При обнаружении вышеуказанных симптомов необходимо отменить ранее назначенный препарат.

Критерии оценки эффективности лечения

На практике целесообразно выделить три уровня эффективности лекарственного ответа:

- 1) лечение эффективно, эффект полный – полное отсутствие панических атак;
- 2) лечение эффективно, эффект частичный – частота панических атак сократилась как минимум на 50 %;
- 3) лечение неэффективно – частота панических атак не изменилась или сократилась менее чем на 50 %.

Приведенные выше уровни являются ориентировочными, их следует рассматривать вместе с общим клиническим впечатлением врача, включающим оценку выраженности сформированного агорафобического симптомокомплекса (тревоги ожидания и поведения избегания), тяжести панических атак (числа симптомов в приступе) и степень социальной дезадаптации больного.

К сожалению, хотя шкалы для более объективной оценки состояния пациентов при ПР существуют (например, Panic Disorder Severity Scale [82]), валидизированных инструментов для русскоязычной популяции еще нет. Для оценки редукции общей выраженности тревожной симптоматики а процессе проводимой терапии можно также использовать шкалу Гамильтона для оценки тревоги (HARS) [83].

Сроки оценки эффективности терапии зависят от назначенного препарата. Для АД первичная оценка возможна не ранее четырех недель лечения, при этом стоит иметь в виду, что часть положительных эффектов может полноценно проявиться только к шестой-восьмой неделе. При применении бензодиазепинов эффект обычно развивается сразу после приема препарата, что позволяет делать выводы о результативности уже в первые дни терапии.

Конечной целью лечения пациента является достижение ремиссии, т. е. полного подавления панических атак с возвращением уровня социальной адаптации и качества жизни больного к доболезненному.

Комплаентность

При неэффективности инициальной терапии в первую очередь необходимо убедиться в том, что пациент комплаентен, поскольку нарушение режима приема препарата является причиной формирования резистентности к лечению в значительной части случаев [2, 60, 84]. Нарушения режима терапии могут быть связаны с побочными эффектами, недостаточным пониманием пациентом необходимости следовать назначениям, ощущением отсутствия эффекта от лечения (особенно при приеме АД, эффект которых отсрочен) и невнимательным отношением к лечению. Для повышения комплаентности следует обговорить с пациентом возможные побочные эффекты, разъяснить важность четкого соблюдения приема таблеток в указанное время, а также постепенность развития эффекта некоторых препаратов. Возможной помощью в преодолении невнимательности может стать ведение пациентом дневника с записью времени приема препаратов. В случае выявления факта нарушения режима терапии нужно постараться выяснить причину произошедшего и совместно с пациентом выработать механизм решения возникшей проблемы.

Стратегии при неэффективности терапии первого выбора

Если же сомнений в комплаентности пациента нет, то дальнейшая стратегия зависит от терапевтической динамики состояния больного. Если произошло некоторое улучшение состояния на фоне лечения (частичный эффект), то целесообразно повысить дозу антидепрессанта до максимальной рекомендуемой (С5) [85–87] или добавить к терапии бензодиазепин (если пациент не получал его на начальном этапе) курсом на 2–4 недели (С5) [68–70].

В ситуации, когда эффекта от лечения не отмечается вовсе (лечение неэффективно), более целесообразной представляется смена терапии, предпочтительно на АД другой фармакологической группы (С5) [60]. Первоначально следует попробовать смену терапии в рамках препаратов первого выбора (СИОЗС на венлафаксин и наоборот), далее ТЦА (кломипрамин или имипрамин), далее бензодиазепин (монотерапия).

Стратегии преодоления резистентности

Паническое расстройство определяется как резистентное к терапии в случае неэффективности лечения как СИОЗС/венлафаксином/ТЦА, так и бензодиазепинами при условии, что препараты назначались в адекватных дозах и достаточными по продолжительности курсами. При следовании данному алгоритму биологической терапии для диагностики терапевтически резистентного ПР пациент должен получить четыре курса лечения (одним из СИОЗС, далее венлафаксином (или же сначала венлафаксином, затем одним из СИОЗС, в зависимости от первичного назначения),

далее кломипрамином или имипрамином, далее одним из бензодиазепинов), которые не привели хотя бы к 50 % сокращению частоты панических атак.

В этом случае необходимо еще раз убедиться в соблюдении режима терапии, а также дополнительно провести дифференциальную диагностику с другими психическими (аффективные расстройства, шизофрения и др. [88–91]) и соматическими (гипертиреоз, ишемическая болезнь сердца [92–94], астма [95], эпилепсия [96, 97] и др.) заболеваниями. Если комплаенс и диагноз не вызывают сомнений, имеет смысл переход к следующим стратегиям преодоления резистентности. На данный момент все используемые стратегии имеют низкий доказательный уровень (С5) и не имеют показаний к применению при ПР согласно инструкции, но, тем не менее, могут помочь некоторым пациентам.

1. Смена терапии. Возможно назначение других АД (помимо СИОЗС, венлафаксина, имипрамина и кломипрамина): милнаципрана 50–100 мг/сут (С5) [41], моклобемид 300–600 мг/сут (С5) [39, 98], мirtазапина 15–45 мг/сут (С5) [37, 38, 99–102], дулоксетина 60–120 мг/сут (С5) [40]. Отдельные исследования продемонстрировали эффективность противоэпилептических лекарственных препаратов габапентина (С5) [48, 49], вальпроата натрия (С5) [46, 47, 103, 104] и тиагабина [50] при лечении ПР.

2. Комбинированная терапия. Несколько небольших исследований продемонстрировали эффективность комбинации АД с одним из трех атипичных антипсихотиков – оланзапином (С5) [51], рисперидоном (С5) [52] и аripипразолом (С5) [53] – у пациентов с терапевтически резистентным ПР. В одном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что комбинация бета-адреноблокатора пиндолола с флуоксетином эффективнее монотерапии флуоксетином при терапевтически резистентном ПР (В4) [105]. Комбинирование АД различных групп недостаточно изучено. Только в одном открытом исследовании 7 пациентов с недостаточным ответом на терапию, получавшие флуоксетин или ТЦА, переводились на прием комбинации ТЦА и флуоксетина, что привело к некоторому положительному эффекту [106]. В связи с недостаточным количеством данных сделать вывод о целесообразности использования такой стратегии терапии не представляется возможным (F).

3. Нелекарственные биологические методы лечения. Небольшие открытые исследования показали эффективность цТМС [107–110]. Несмотря на низкий доказательный уровень, при преодолении резистентности применение этого метода может быть оправдано (С5).

При выборе конкретной терапевтической стратегии преодоления резистентности следует руководствоваться индивидуальным подходом к каждому пациенту на основании клинического впечатления и опыта врача. В общем случае вначале имеет смысл рассмотреть возможность монотерапии (при этом предпочтительнее начать с АД в связи с большей безопасностью использования в сравнении с противоэпилептическими средствами), далее переходить к комбинированным методам лечения и далее к цТМС (С5).

Противорецидивная терапия

Противорецидивная терапия показана всем пациентам с ПР в связи с высоким риском обострения состояния в случае отмены лечения после наступления ремиссии [111]. После того как удалось купировать симптомы, на этапе противорецидивной терапии требуется продолжать лечение без изменения дозировки АД не менее 6 мес., далее в половинной дозировке еще 6 мес. (С5) [112–114], после чего, постепенно снижая дозу, попробовать прекратить прием препарата. В отношении бензодиазепинов общие рекомендации предписывают их применение короткими курсами (А2) [72, 112, 115]. В связи с этим по соображениям безопасности длительный прием бензодиазепинов (до 6 мес) может быть оправдан только в том случае, если терапия антидепрессантами неэффективна (В4) [116–118]. Важно иметь в виду, что прекращение приема бензодиазепинов должно проводиться с постепенным снижением дозы для уменьшения выраженности синдрома отмены [114]. При этом препараты с коротким периодом полувыведения (алпразолам и лоразепам) вызывают более выраженные синдромы отмены, чем препараты с более длительным (клоназепам, феназепам) [118].

Для других препаратов длительность противорецидивного лечения в РКИ подробно не изучалась, в этой ситуации следует исходить из клинической картины заболевания.

Психотерапия

Данные рекомендации по лечению ПР касаются только биологических методов терапии, в связи с чем психотерапевтические методики не включены в вышеуказанный алгоритм. В то же время когнитивно-поведенческая терапия является терапией первого выбора при ПР наравне с СИОЗС и венлафаксином (А1) [6, 113, 119, 120], так как в РКИ показала высокую эффективность для лечения ПР. Поэтому в каждом случае ПР стоит рассмотреть возможность направления пациента на когнитивно-поведенческую терапию как в виде самостоятельного лечения, так и в виде дополнения к лекарственной помощи.

Наиболее частые ошибки в лечении

Недостаточная длительность курса терапии АД. Зачастую при отсутствии эффекта в конце 1-й – начале 2-й недели лечения происходит смена терапии, хотя эффекты большинства АД целесообразно оценивать не ранее четырех недель лечения в адекватной дозе.

Назначение бензодиазепинов в виде монотерапии в качестве препаратов первого выбора. Данная стратегия нередко применяется в связи с быстрым развитием эффекта у этой группы препаратов. Тем не менее по соображениям безопасности бензодиазепины следует назначать только в случае неэффективности терапии АД.

Низкие дозы препаратов. В начале лечения в некоторых ситуациях бывает целесообразно постепенно увеличивать дозировку препарата для уменьшения выраженности побочных эффектов, но в дальнейшем необходимо в как можно более короткие сроки доводить дозу до терапевтической. Важно отметить, что согласно инструкции для некоторых СИОЗС (флуоксетина и пароксетина) при терапии ПР рекомендуется назначение больших дозировок препаратов, чем для депрессивных состояний.

Недостаточное внимание к проверке комплаентности пациента и проведению дополнительного психообразования у недостаточно комплаентных больных с целью разъяснения необходимости соблюдения режима терапии. Часто пациенты прекращают принимать препараты, не почувствовав эффекта сразу после приема или из-за побочных явлений, которые могут быть преходящими. Различные методики индивидуального и группового психообразования с объяснением того, как действует препарат, когда ждать эффекта и какие могут быть нежелательные явления могут способствовать значительному улучшению комплаентности больного.

Отмена лечения после достижения эффекта. При резкой отмене терапии сразу после достижения ремиссии вероятность ухудшения состояния весьма высока. В связи с этим требуется проведение длительной противорецидивной терапии с дальнейшей постепенной отменой лечения.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- 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 // *Journal of Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 28, No. 5. – P. 403–439.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. 2nd ed. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2009.
- World Health Organization et al. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. – 1993.
- Roy-Byrne P., Craske M., Stein M. Panic disorder // *The Lancet*. – 2006. – Vol. 368, No. 9540. – P. 1023–1032.
- De Carvalho M.R., Dias G.P., Cosci F. et al. Current findings of fMRI in panic disorder: contributions for the fear neurocircuitry and CBT effects // *Expert review of neurotherapeutics*. – 2010. – Vol. 10, No. 2. – P. 291–303.
- Beutel M.E., Stark R., Pan H. et al. Changes of brain activation pre-post short-term psychodynamic inpatient psychotherapy: an fMRI study of panic disorder patients // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 2010. – Vol. 184, No. 2. – P. 96–104.
- Bourin M., Baker G.B., Bradwejn J. Neurobiology of panic disorder // *Journal of psychosomatic research*. – 1998. – Vol. 44, No. 1. – P. 163–180.
- Gorman J.M., Kent J.M., Sullivan G.M. et al. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, No. 4. – P. 493–505.
- Reiman E.M., Raichle M.E., Butler F.K. et al. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety // *Nature*. – 1984. – No. 10. – P. 683–685.
- Dresler T., Guhn A., Tupak S.V. et al. Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder // *Journal of neural transmission*. – 2013. – Vol. 120, No. 1. – P. 3–29.
- Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В. и др. Панические атаки: неврологические и психофизиологические аспекты. – СПб.: Инст. мед. маркетинга, 1997.
- Дробизhev М.Ю., Овчинников А.А. Патогенетическая психофармакотерапия тревожных расстройств // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2010. – Vol. 20, No. 4.
- Charney D.S., Woods S.W., Goodman W.K. et al. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks // *The American journal of psychiatry*. – 1987. – Vol. 144, No. 8. – P. 1030–1036.
- Neumeister A., Bain E., Nugent A.C. et al. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder // *The Journal of neuroscience*. – 2004. – Vol. 24, No. 3. – P. 589–591.
- Johnson P.L., Truitt W., Fitz S.D. et al. A key role for orexin in panic anxiety // *Nature medicine*. – 2010. – Vol. 16, No. 1. – C. 111–115.
- Hohoff C. et al. Adenosine A 2A receptor gene: evidence for association of risk variants with panic disorder and anxious personality // *Journal of psychiatric research*. – 2010. – Vol. 44, No. 14. – P. 930–937.
- Weissman M.M., Fyer A.J., Haghghi F. et al. Potential panic disorder syndrome: clinical and genetic linkage analysis // *American journal of medical genetics*. – 2000. – Vol. 96, No. 1. – P. 24–35.
- Schumacher J., Kristensen A.S., Wendland J.R. et al. The genetics of panic disorder // *Journal of medical genetics*. – 2011. – Vol. 48, No. 6. – P. 361–368.
- Воробьева О.В. Панические атаки (клиника, диагностика, принципы лечения). – М.: ООО «АМА-ПРЕСС», 2009. – Т. 46.
- Дмитриева Т.Б., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г. и др. Психиатрия. Национальное руководство. – М.: Издательская группа «ГЕОТАР-МЕДИА», 2009. – 995 с.
- Овчинников А.А., Ракитская Н.Ю. Тревожные (панические) расстройства в общей врачебной практике (диагностика и терапия) // *Медицина и образование в Сибири*. – 2009. – № 2.
- Alonso J., Angermeyer M.C., Bernert S. et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2004. – Vol. 109, No. s420. – P. 38–46.
- Batelaan N., Smit F., de Graaf R. et al. Economic costs of full-blown and subthreshold panic disorder // *Journal of affective disorders*. – 2007. – Vol. 104, No. 1. – P. 127–136.
- Mendlowicz M.V., Stein M.B. Quality of life in individuals with anxiety disorders // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, No. 5. – P. 669–682.
- Natolochnaya O.V., Cherkasov A.A. Panic attack as the syndrom of the XXI century // *European Journal of Psychological Studies*. – 2014. – Vol. 1, No. 1. – P. 12–17.
- DSM-4-TR. – Elsevier Masson, 2004.
- Быстрицкий А.С., Незнанов Н.Г., Зварту Э.Э. Дифференциальная диагностика и лечение панических расстройств // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. – 2006. – № 3.
- Бобров А.Е. Тревожные расстройства: их систематика, диагностика и фармакотерапия // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 328–332.
- Колыцкая Е.В. Современные подходы к психофармакотерапии тревожных расстройств // *Международ. неврол. журн.* – 2006. – № 4. – С. 141–142.
- 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 // *Journal of Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 28, No. 5. – P. 403–439.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. 2nd ed. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2009.
- World Health Organization et al. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. – 1993.
- Roy-Byrne P., Craske M., Stein M. Panic disorder // *The Lancet*. – 2006. – Vol. 368, No. 9540. – P. 1023–1032.
- De Carvalho M.R., Dias G.P., Cosci F. et al. Current findings of fMRI in panic disorder: contributions for the fear neurocircuitry and CBT effects // *Expert review of neurotherapeutics*. – 2010. – Vol. 10, No. 2. – P. 291–303.
- Beutel M.E., Stark R., Pan H. et al. Changes of brain activation pre-post short-term psychodynamic inpatient psychotherapy: an fMRI study of panic disorder patients // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 2010. – Vol. 184, No. 2. – P. 96–104.
- Bourin M., Baker G.B., Bradwejn J. Neurobiology of panic disorder // *Journal of psychosomatic research*. – 1998. – Vol. 44, No. 1. – P. 163–180.
- Gorman J.M., Kent J.M., Sullivan G.M. et al. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, No. 4. – P. 493–505.
- Reiman E.M., Raichle M.E., Butler F.K. et al. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety // *Nature*. – 1984. – No. 10. – P. 683–685.
- Dresler T., Guhn A., Tupak S.V. et al. Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder // *Journal of neural transmission*. – 2013. – Vol. 120, No. 1. – P. 3–29.
- Vein A.M., Dyukova G.M., Vorob'eva O.V. i dr. Panicheskie ataki: neurologicheskie i psikhofiziologicheskie aspekty. – SPb.: Inst. med. marketinga, 1997
- Drobizhev M.Yu., Ovchinnikov A.A. Patogeneticheskaya psikhofarmakoterapiya trevoznykh rasstroistv // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. – 2010. – Vol. 20, No. 4.
- Charney D.S., Woods S.W., Goodman W.K. et al. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks // *The American journal of psychiatry*. – 1987. – Vol. 144, No. 8. – P. 1030–1036.
- Neumeister A., Bain E., Nugent A.C. et al. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder // *The Journal of neuroscience*. – 2004. – Vol. 24, No. 3. – P. 589–591.
- Johnson P.L., Truitt W., Fitz S.D. et al. A key role for orexin in panic anxiety // *Nature medicine*. – 2010. – Vol. 16, No. 1. – C. 111–115.
- Hohoff C. et al. Adenosine A 2A receptor gene: evidence for association of risk variants with panic disorder and anxious personality // *Journal of psychiatric research*. – 2010. – Vol. 44, No. 14. – P. 930–937.
- Weissman M.M., Fyer A.J., Haghghi F. et al. Potential panic disorder syndrome: clinical and genetic linkage analysis // *American journal of medical genetics*. – 2000. – Vol. 96, No. 1. – P. 24–35.
- Schumacher J., Kristensen A.S., Wendland J.R. et al. The genetics of panic disorder // *Journal of medical genetics*. – 2011. – Vol. 48, No. 6. – P. 361–368.
- Vorob'eva O.V. Panicheskie ataki (klinika, diagnostika, printsipy lecheniya). – M.: OOO «AMA-PRESS», 2009. – Т. 46.
- Dmitrieva T.B., Krasnov V.N., Neznanov N.G. i dr. Psikhatriya. Natsional'noe rukovodstvo. – M.: Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR-MEDIA», 2009. – 995 s.
- Ovchinnikov A.A., Rakitskaya N.Yu. Trevoznyhe (panicheskie) rasstroistva v obshchemedit-sinskoj praktike (diagnostika i terapiya) // *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. – 2009. – № 2.
- Alonso J., Angermeyer M.C., Bernert S. et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2004. – Vol. 109, No. s420. – P. 38–46.
- Batelaan N., Smit F., de Graaf R. et al. Economic costs of full-blown and subthreshold panic disorder // *Journal of affective disorders*. – 2007. – Vol. 104, No. 1. – P. 127–136.
- Mendlowicz M.V., Stein M.B. Quality of life in individuals with anxiety disorders // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, No. 5. – P. 669–682.
- Natolochnaya O.V., Cherkasov A.A. Panic attack as the syndrom of the XXI century // *European Journal of Psychological Studies*. – 2014. – Vol. 1, No. 1. – P. 12–17.
- DSM-4-TR. – Elsevier Masson, 2004.
- Bystritskii A.S., Neznanov N.G., Zvartau E.E. Differentsial'naya diagnostika i lechenie panicheskikh rasstroistv // *Obozrenie psikhatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. – 2006. – № 3
- Bobrov A.E. Trevoznyhe rasstroistva: ikh sistematika, diagnostika i farmakoterapiya // *Russkii meditsinskii zhurnal*. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 328–332
- Kolyutskaya E.V. Sovremennye podkhody k psikhofarmakoterapii trevoznykh rasstroistv // *Mezhdunar. неврол. zhurn.* – 2006. – № 4. – С. 141–142

30. Мосолов С.Н., Александровский Ю.А., Вовин Р.Я. и др. Клиническая эффективность и переносимость Паксила (пароксетина) при лечении панического расстройства // Тер. архив. – 2000. – Т. 72, № 10. – С. 16–23.
31. Мосолов С.Н., Смуглевич А.Б., Нуллер Ю.Л. и др. Мультицентровое исследование эффективности и переносимости пароксетина (паксил) при лечении панического расстройства // Качественная клиническая практика. – 2001. – № 2. – С. 3–16.
32. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
33. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. – М.: Артинфо Паблшинг, 2007. – 61 с.
34. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Политическая мысль, 2012. – 1080 с.
35. Andrisano C., Chiesa A., Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: A meta-analysis // International clinical psychopharmacology. – 2013. – Vol. 28, No. 1. – P. 33–45.
36. Otto M.W., Tuby K.S., Gould R.A. et al. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder // American Journal of Psychiatry. – 2001. – Vol. 158, No. 12. – P. 1989–1992.
37. Boshuisen M.L., Slaap B.R., Vester-Blokland E.D. et al. The effect of mirtazapine in panic disorder: an open label pilot study with a singleblind placebo run-in period // International clinical psychopharmacology. – 2001. – Vol. 16, No. 6. – P. 363–368.
38. Ribeiro L., Busnello J.V., Kauer-Sant'Anna M. et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2001. – Vol. 34, No. 10. – P. 1303–1307.
39. Kruger M.B., Dahl A.A. The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panic disorder // European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 1999. – Vol. 249, No. 1. – P. S19–S24.
40. Simon N.M., Kaufman R.E., Hoge E.A. Open-label support for duloxetine for the treatment of panic disorder // CNS neuroscience & therapeutics. – 2009. – Vol. 15, No. 1. – P. 19–23.
41. Blaya C., Seganfredo A.C., Dornelles M. et al. The efficacy of milnacipran in panic disorder: an open trial // International clinical psychopharmacology. – 2007. – Vol. 22, No. 3. – P. 153–158.
42. Marks I.M., Swinson R.P., Basoglu M. et al. Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto // The British Journal of Psychiatry. – 1993. – Vol. 162, No. 6. – P. 776–787.
43. Tesar G.E., Rosenbaum J.F., Pollack M.H. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder // Journal of Clinical Psychiatry. – 1991. – No. 52. – P. 69–76.
44. Van Balkom A.J., Nauta M., Bakker A. Meta-analysis on the treatment of panic disorder with agoraphobia: review and re-examination // Clinical Psychology & Psychotherapy. – 1995. – Vol. 2, No. 1. – P. 1–14.
45. Van Balkom A.J., Bakker A., Spinhoven P. et al. A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments // The Journal of nervous and mental disease. – 1997. – Vol. 185, No. 8. – P. 510–516.
46. Ontiveros A., Fontaine R. Sodium valproate and clonazepam for treatment-resistant panic disorder // Journal of Psychiatry and Neuroscience. – 1992. – Vol. 17, No. 2. – P. 78.
47. Woodman C.L., Noyes R. Panic disorder: treatment with valproate // Journal of Clinical Psychiatry. – 1994. – No. 55. – P. 134–136.
48. Pande A.C., Pollack M.H., Crockatt J. et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder // Journal of clinical psychopharmacology. – 2000. – Vol. 20, No. 4. – P. 467–471.
49. Pollack M.H., Matthews J., Scott E.L. Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders // American Journal of Psychiatry. – 1998. – Vol. 155, No. 7. – P. 992–993.
50. Zwanzger P., Baghai T.C., Schule C. et al. Tiagabine improves panic and agoraphobia in panic disorder patients // The Journal of clinical psychiatry. – 2001. – Vol. 62, No. 8. – P. 656–657.
51. Simon N.M., Hoge E.A., Fischmann D. et al. An open-label trial of risperidone augmentation for refractory anxiety disorders // The Journal of clinical psychiatry. – 2006. – Vol. 67, No. 3. – P. 381–385.
52. Sepede G., De Berardis D., Gambi F. et al. Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder: a 12-week, fixed-dose, open-label trial // Journal of clinical psychopharmacology. – 2006. – Vol. 26, No. 1. – P. 45–49.
53. Hoge E. A. et al. Aripiprazole as augmentation treatment of refractory generalized anxiety disorder and panic disorder // CNS spectrums. – 2008. – Vol. 13, No. 06. – P. 522–525.
54. Goddard A.W., Mahmud W., Medlock C. et al. A controlled trial of quetiapine XR coadministration treatment of SSRI-resistant panic disorder. // Annals of general psychiatry. – 2015. – Vol. 14, No. 1. – P. 1.
55. Sheehan D.V., Raj A.B., Sheehan K.H. et al. The relative efficacy of buspirone, imipramine and placebo in panic disorder: A preliminary report // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 1988. – Vol. 29, No. 4. – P. 815–817.
30. Mosolov S.N., Aleksandrovskii Yu.A., Vovin R.Ya. i dr. Klinicheskaya effektivnost' i perenosimost' Paksila (paroksetina) pri lechenii panicheskogo rasstroistva // Ter. arkhiv. – 2000. – T. 72, № 10. – S. 16–23.
31. Mosolov S.N., Smulevich A.B., Nuller Yu.L. i dr. Mul'titsentrovoye issledovanie effektivnosti i perenosimosti paroksetina (paksil) pri lechenii panicheskogo rasstroistva // Kachestvennaya klinicheskaya praktika. – 2001. – № 2. – S. 3–16.
32. Mosolov S.N. Klinicheskoye primeneniye sovremennykh antidepressantov. SPb.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 1995. – 568 s.
33. Mosolov S.N. Trevozhnyye i depressivnyye rasstroistva: komorbidnost' i terapiya. – M.: Artinfo Publishing, 2007. – 61 s.
34. Biologicheskiye metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoy praktike) / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Politicheskaya mysl', 2012. – 1080 s.
35. Andrisano C., Chiesa A., Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: A meta-analysis // International clinical psychopharmacology. – 2013. – Vol. 28, No. 1. – P. 33–45.
36. Otto M.W., Tuby K.S., Gould R.A. et al. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder // American Journal of Psychiatry. – 2001. – Vol. 158, No. 12. – P. 1989–1992.
37. Boshuisen M.L., Slaap B.R., Vester-Blokland E.D. et al. The effect of mirtazapine in panic disorder: an open label pilot study with a singleblind placebo run-in period // International clinical psychopharmacology. – 2001. – Vol. 16, No. 6. – P. 363–368.
38. Ribeiro L., Busnello J.V., Kauer-Sant'Anna M. et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2001. – Vol. 34, No. 10. – P. 1303–1307.
39. Kruger M.B., Dahl A.A. The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panic disorder // European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 1999. – Vol. 249, No. 1. – P. S19–S24.
40. Simon N.M., Kaufman R.E., Hoge E.A. Open-label support for duloxetine for the treatment of panic disorder // CNS neuroscience & therapeutics. – 2009. – Vol. 15, No. 1. – P. 19–23.
41. Blaya C., Seganfredo A.C., Dornelles M. et al. The efficacy of milnacipran in panic disorder: an open trial // International clinical psychopharmacology. – 2007. – Vol. 22, No. 3. – P. 153–158.
42. Marks I.M., Swinson R.P., Basoglu M. et al. Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto // The British Journal of Psychiatry. – 1993. – Vol. 162, No. 6. – P. 776–787.
43. Tesar G.E., Rosenbaum J.F., Pollack M.H. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder // Journal of Clinical Psychiatry. – 1991. – No. 52. – P. 69–76.
44. Van Balkom A.J., Nauta M., Bakker A. Meta-analysis on the treatment of panic disorder with agoraphobia: review and re-examination // Clinical Psychology & Psychotherapy. – 1995. – Vol. 2, No. 1. – P. 1–14.
45. Van Balkom A.J., Bakker A., Spinhoven P. et al. A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments // The Journal of nervous and mental disease. – 1997. – Vol. 185, No. 8. – P. 510–516.
46. Ontiveros A., Fontaine R. Sodium valproate and clonazepam for treatment-resistant panic disorder // Journal of Psychiatry and Neuroscience. – 1992. – Vol. 17, No. 2. – P. 78.
47. Woodman C.L., Noyes R. Panic disorder: treatment with valproate // Journal of Clinical Psychiatry. – 1994. – No. 55. – P. 134–136.
48. Pande A.C., Pollack M.H., Crockatt J. et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder // Journal of clinical psychopharmacology. – 2000. – Vol. 20, No. 4. – P. 467–471.
49. Pollack M.H., Matthews J., Scott E.L. Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders // American Journal of Psychiatry. – 1998. – Vol. 155, No. 7. – P. 992–993.
50. Zwanzger P., Baghai T.C., Schule C. et al. Tiagabine improves panic and agoraphobia in panic disorder patients // The Journal of clinical psychiatry. – 2001. – Vol. 62, No. 8. – P. 656–657.
51. Simon N.M., Hoge E.A., Fischmann D. et al. An open-label trial of risperidone augmentation for refractory anxiety disorders // The Journal of clinical psychiatry. – 2006. – Vol. 67, No. 3. – P. 381–385.
52. Sepede G., De Berardis D., Gambi F. et al. Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder: a 12-week, fixed-dose, open-label trial // Journal of clinical psychopharmacology. – 2006. – Vol. 26, No. 1. – P. 45–49.
53. Hoge E. A. et al. Aripiprazole as augmentation treatment of refractory generalized anxiety disorder and panic disorder // CNS spectrums. – 2008. – Vol. 13, No. 06. – P. 522–525.
54. Goddard A.W., Mahmud W., Medlock C. et al. A controlled trial of quetiapine XR coadministration treatment of SSRI-resistant panic disorder. // Annals of general psychiatry. – 2015. – Vol. 14, No. 1. – P. 1.
55. Sheehan D.V., Raj A.B., Sheehan K.H. et al. The relative efficacy of buspirone, imipramine and placebo in panic disorder: A preliminary report // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 1988. – Vol. 29, No. 4. – P. 815–817.

56. Sheehan D.V., Davidson J., Manschreck T. et al. Lack of efficacy of a new antidepressant (bupropion) in the treatment of panic disorder with phobias // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 1983. – Vol. 3, No. 1. – P. 28–31.
57. Munjack D.J., Crocker B., Cabe D. et al. Alprazolam, propranolol, and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 1989. – Vol. 9, No. 1. – P. 22–27.
58. Bakker A., van Balkom A.J., Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2002. – Vol. 106, No. 3. – P. 163–167.
59. Pollack M.H., Lepola U., Koponen H. et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder // *Depression and anxiety*. – 2007. – Vol. 24, No. 1. – P. 1–14.
60. Batelaan N.M., Van Balkom A.J., Stein D.J. Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder: An update // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 15, No. 3. – P. 403–415.
61. Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis // *International Clinical Psychopharmacology*. – 1995. – Vol. 10, No. 1. – P. 45–50.
62. Gartlehner G., Hansen R.A., Morgan L.C. et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis // *Annals of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 155, No. 11. – P. 772–785.
63. Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 29, No. 3. – P. 259–266.
64. Sinclair L.I., Christmas D.M., Hood S.D. et al. Antidepressant induced jitteriness/anxiety syndrome: Systematic review // *The British Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194, No. 6. – P. 483–490.
65. Monteiro W.D., Noshirvani H.F., Marks I.M. et al. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a controlled trial // *The British Journal of Psychiatry*. – 1987. – Vol. 151, No. 1. – P. 107–112.
66. Noyes R.J., Garvey M.J., Cook B.L. et al. Problems with tricyclic antidepressant use in patients with panic disorder or agoraphobia: results of a naturalistic follow-up study // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1989. – No. 50. – P. 163–169.
67. Soyinka A., Lawley D. Antidepressant treatment for depression in the elderly // *Geriatric Medicine-London*. – 2006. – Vol. 36, No. 2. – P. 61.
68. Goddard A.W., Brouette T., Almai A. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder // *Archives of General Psychiatry*. – 2001. – Vol. 58, No. 7. – P. 681–686.
69. Pollack M.H., Simon N.M., Worthington J.J. et al. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder // *Journal of Psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 17, No. 3. – P. 276–282.
70. Woods S.W., Nagy L.M., Koleszar A.S. et al. Controlled trial of alprazolam supplementation during imipramine treatment of panic disorder // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1992. – Vol. 12, No. 1. – P. 32–38.
71. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007. – 381 с.
72. Burrows G.D., Norman T.R. The treatment of panic disorder with benzodiazepines // *Panic Disorder: Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms*. – 1999. – P. 145–158.
73. Offidani E., Guidi J., Tomba E. et al. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2013. – Vol. 82, No. 6. – P. 355–362.
74. Pollack M.H., Otto M.W., Tesar G.E. et al. Long-term outcome after acute treatment with alprazolam or clonazepam for panic disorder // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1993. – Vol. 13, No. 4. – P. 257–263.
75. Karch S.B. et al. (ed.). *Drug Abuse Handbook*. – CRC press, 2006. – 1138 p.
76. Погосов А.В., Погосова И.А., Коваленко А.Ю. О коморбидности алкогольной зависимости и панических расстройств // *Вопросы наркологии*. – 2004. – № 1. – С. 10–19.
77. Cox B.J., Norton G.R., Swinson R.P. et al. Substance abuse and panic-related anxiety: a critical review // *Behaviour Research and Therapy*. – 1990. – Vol. 28, No. 5. – P. 385–393.
78. Dannon P.N., Lowengrub K., Amiaz R. et al. Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2004. – Vol. 19, No. 2. – P. 97–101.
79. Kushner M.G., Abrams K., Thuras P. et al. Follow-up study of anxiety disorder and alcohol dependence in comorbid alcoholism treatment patients // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2005. – Vol. 29, No. 8. – P. 1432–1443.
80. Benitez C.I.P., Smith K., Vasile R.G. et al. Use of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and older adults with anxiety disorders: a longitudinal and prospective study // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2008. – Vol. 16, No. 1. – P. 5–13.
81. Westra H.A., Stewart S.H., Conrad B.E. Naturalistic manner of benzodiazepine use and cognitive behavioral therapy outcome in panic disorder with agoraphobia // *Journal of Anxiety Disorders*. – 2002. – Vol. 16, No. 3. – P. 233–246.
56. Sheehan D.V., Davidson J., Manschreck T. et al. Lack of efficacy of a new antidepressant (bupropion) in the treatment of panic disorder with phobias // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 1983. – Vol. 3, No. 1. – P. 28–31.
57. Munjack D.J., Crocker B., Cabe D. et al. Alprazolam, propranolol, and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 1989. – Vol. 9, No. 1. – P. 22–27.
58. Bakker A., van Balkom A.J., Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2002. – Vol. 106, No. 3. – P. 163–167.
59. Pollack M.H., Lepola U., Koponen H. et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder // *Depression and anxiety*. – 2007. – Vol. 24, No. 1. – P. 1–14.
60. Batelaan N.M., Van Balkom A.J., Stein D.J. Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder: An update // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 15, No. 3. – P. 403–415.
61. Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis // *International Clinical Psychopharmacology*. – 1995. – Vol. 10, No. 1. – P. 45–50.
62. Gartlehner G., Hansen R.A., Morgan L.C. et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis // *Annals of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 155, No. 11. – P. 772–785.
63. Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 29, No. 3. – P. 259–266.
64. Sinclair L.I., Christmas D.M., Hood S.D. et al. Antidepressant induced jitteriness/anxiety syndrome: Systematic review // *The British Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194, No. 6. – P. 483–490.
65. Monteiro W.D., Noshirvani H.F., Marks I.M. et al. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a controlled trial // *The British Journal of Psychiatry*. – 1987. – Vol. 151, No. 1. – P. 107–112.
66. Noyes R.J., Garvey M.J., Cook B.L. et al. Problems with tricyclic antidepressant use in patients with panic disorder or agoraphobia: results of a naturalistic follow-up study // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1989. – No. 50. – P. 163–169.
67. Soyinka A., Lawley D. Antidepressant treatment for depression in the elderly // *Geriatric Medicine-London*. – 2006. – Vol. 36, No. 2. – P. 61.
68. Goddard A.W., Brouette T., Almai A. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder // *Archives of General Psychiatry*. – 2001. – Vol. 58, No. 7. – P. 681–686.
69. Pollack M.H., Simon N.M., Worthington J.J. et al. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder // *Journal of Psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 17, No. 3. – P. 276–282.
70. Woods S.W., Nagy L.M., Koleszar A.S. et al. Controlled trial of alprazolam supplementation during imipramine treatment of panic disorder // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1992. – Vol. 12, No. 1. – P. 32–38.
71. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007. – 381 с.
72. Burrows G.D., Norman T.R. The treatment of panic disorder with benzodiazepines // *Panic Disorder: Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms*. – 1999. – P. 145–158.
73. Offidani E., Guidi J., Tomba E. et al. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2013. – Vol. 82, No. 6. – P. 355–362.
74. Pollack M.H., Otto M.W., Tesar G.E. et al. Long-term outcome after acute treatment with alprazolam or clonazepam for panic disorder // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1993. – Vol. 13, No. 4. – P. 257–263.
75. Karch S.B. et al. (ed.). *Drug Abuse Handbook*. – CRC press, 2006. – 1138 p.
76. Погосов А.В., Погосова И.А., Коваленко А.Ю. О коморбидности алкогольной зависимости и панических расстройств // *Вопросы наркологии*. – 2004. – № 1. – С. 10–19.
77. Cox B.J., Norton G.R., Swinson R.P. et al. Substance abuse and panic-related anxiety: a critical review // *Behaviour Research and Therapy*. – 1990. – Vol. 28, No. 5. – P. 385–393.
78. Dannon P.N., Lowengrub K., Amiaz R. et al. Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2004. – Vol. 19, No. 2. – P. 97–101.
79. Kushner M.G., Abrams K., Thuras P. et al. Follow-up study of anxiety disorder and alcohol dependence in comorbid alcoholism treatment patients // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2005. – Vol. 29, No. 8. – P. 1432–1443.
80. Benitez C.I.P., Smith K., Vasile R.G. et al. Use of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and older adults with anxiety disorders: a longitudinal and prospective study // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2008. – Vol. 16, No. 1. – P. 5–13.
81. Westra H.A., Stewart S.H., Conrad B.E. Naturalistic manner of benzodiazepine use and cognitive behavioral therapy outcome in panic disorder with agoraphobia // *Journal of Anxiety Disorders*. – 2002. – Vol. 16, No. 3. – P. 233–246.

82. Shear M.K., Brown T.A., Barlow D.H., Money R., Sholomskas D.E., Woods S.W., Gorman J.M., Papp L.A. Multicenter collaborative Panic Disorder Severity Scale // *American Journal of Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154. – P. 1571–1575.
83. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br J Med Psychol*. – 1959. – Vol. 32. – P. 50–55.
84. Mukherjee S., Sullivan G., Perry D. et al. Adherence to treatment among economically disadvantaged patients with panic disorder // *Psychiatric Services*. – 2006. – Vol. 57, No. 12. – P. 1745–1750.
85. Ballenger J.C., Wheadon D.E., Steiner M. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, No. 1. – P. 36–42.
86. Michelson D., Allgulander C., Dantendorfer K. et al. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder – randomised, placebo-controlled trial // *The British Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 179, No. 6. – P. 514–518.
87. Michelson D., Lydiard R.B., Pollack M.H. et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: Evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, No. 11. – P. 1570–1577.
88. Johnson J., Weissman M.M., Klerman G.L. Panic disorder, comorbidity, and suicide attempts // *Archives of General Psychiatry*. – 1990. – Vol. 47, No. 9. – P. 805–808.
89. Lesser I.M., Rubin R.T., Rifkin A. et al. Secondary depression in panic disorder and agoraphobia: II. dimensions of depressive symptomatology and their response to treatment // *Journal of Affective Disorders*. – 1989. – Vol. 16, No. 1. – P. 49–58.
90. Roy-Byrne P., Stang P., Wittchen H. et al. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking // *The British Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 176, No. 3. – P. 229–235.
91. Кредитор Д., Смудевич А.Б. Паническое расстройство и коморбидные состояния // *Тревога и обсессии*. – М., 1998. – С. 66–75.
92. Медведев В.Э. Психические расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Медицина неотложных состояний*. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 32–33.
93. Fleet R.P., Dupuis G., Marchand A. et al. Panic disorder in emergency department chest pain patients: prevalence, comorbidity, suicidal ideation, and physician recognition // *The American Journal of Medicine*. – 1996. – Vol. 101, No. 4. – P. 371–380.
94. Gomez-Camirero A., Blumentals W.A., Russo L.J. et al. Does panic disorder increase the risk of coronary heart disease? A cohort study of a national managed care database // *Psychosomatic Medicine*. – 2005. – Vol. 67, No. 5. – P. 688–691.
95. Hasler G., Gergen P.J., Kleinbaum D.G. et al. Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2005. – Vol. 171, No. 11. – P. 1224–1230.
96. Chen Y.H., Hu C.J., Lee H.C. et al. An increased risk of stroke among panic disorder patients: a 3-year follow-up study // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2010. – Vol. 55, No. 1. – P. 43–49.
97. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jette N. et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis // *Epilepsia*. – 2007. – Vol. 48, No. 12. – P. 2336–2344.
98. Tiller J.W., Bouwer C., Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 1999. – Vol. 249, No. 1. – P. 7–10.
99. Carli V., Sarchiapone M., Camardese G. et al. Mirtazapine in the treatment of panic disorder (letter) // *Archives of general psychiatry*. – 2002. – Vol. 59, No. 7. – P. 661–662.
100. Carpenter L.L., Leon Z., Yasmin S. et al. Clinical experience with mirtazapine in the treatment of panic disorder // *Annals of Clinical Psychiatry*. – 1999. – Vol. 11, No. 2. – P. 81–86.
101. Montanes-Rada F., Lucas-Taracena M.T., Sanchez-Romero S. Mirtazapine versus paroxetine in panic disorder: an open study // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. – 2005. – Vol. 9, No. 2. – P. 87–93.
102. Sarchiapone M., Amore M., De Risio S. et al. Mirtazapine in the treatment of panic disorder: an open-label trial // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 18, No. 1. – P. 35–38.
103. Baetz M., Bowen R.C. Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43, No. 1. – P. 73–77.
104. Primeau F., Fontaine R., Beauclair L. Valproic acid and panic disorder // *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue canadienne de psychiatrie*. – 1990. – No. 3. – P. 248–250.
105. Hirschmann S., Dannon P.N., Iancu I. et al. Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder: A double-blind, placebo-controlled trial // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2000. – Vol. 20, No. 5. – P. 556–559.
106. Tiffin L., Coplan J.D., Papp L.A. et al. Augmentation strategies with tricyclic or fluoxetine treatment in seven partially responsive panic disorder patients // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1994. – No. 55. – P. 66–69.
107. Li H., Wang, J., Li, C. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults // *The Cochrane Library*. – 2014.
108. Pigot M., Loo C., Sachdev P. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment for anxiety disorders // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2008. – Vol. 8, No. 10. – P. 1449–1455.
82. Shear M.K., Brown T.A., Barlow D.H., Money R., Sholomskas D.E., Woods S.W., Gorman J.M., Papp L.A. Multicenter collaborative Panic Disorder Severity Scale // *American Journal of Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154. – P. 1571–1575.
83. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br J Med Psychol*. – 1959. – Vol. 32. – P. 50–55.
84. Mukherjee S., Sullivan G., Perry D. et al. Adherence to treatment among economically disadvantaged patients with panic disorder // *Psychiatric Services*. – 2006. – Vol. 57, No. 12. – P. 1745–1750.
85. Ballenger J.C., Wheadon D.E., Steiner M. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, No. 1. – P. 36–42.
86. Michelson D., Allgulander C., Dantendorfer K. et al. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder – randomised, placebo-controlled trial // *The British Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 179, No. 6. – P. 514–518.
87. Michelson D., Lydiard R.B., Pollack M.H. et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: Evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, No. 11. – P. 1570–1577.
88. Johnson J., Weissman M.M., Klerman G.L. Panic disorder, comorbidity, and suicide attempts // *Archives of General Psychiatry*. – 1990. – Vol. 47, No. 9. – P. 805–808.
89. Lesser I.M., Rubin R.T., Rifkin A. et al. Secondary depression in panic disorder and agoraphobia: II. dimensions of depressive symptomatology and their response to treatment // *Journal of Affective Disorders*. – 1989. – Vol. 16, No. 1. – P. 49–58.
90. Roy-Byrne P., Stang P., Wittchen H. et al. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking // *The British Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 176, No. 3. – P. 229–235.
91. Кредитор Д., Смудевич А.Б. Паническое расстройство и коморбидные состояния // *Тревога и обсессии*. – М., 1998. – С. 66–75.
92. Медведев В.Э. Психические расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Медицина неотложных состояний*. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 32–33.
93. Fleet R.P., Dupuis G., Marchand A. et al. Panic disorder in emergency department chest pain patients: prevalence, comorbidity, suicidal ideation, and physician recognition // *The American Journal of Medicine*. – 1996. – Vol. 101, No. 4. – P. 371–380.
94. Gomez-Camirero A., Blumentals W.A., Russo L.J. et al. Does panic disorder increase the risk of coronary heart disease? A cohort study of a national managed care database // *Psychosomatic Medicine*. – 2005. – Vol. 67, No. 5. – P. 688–691.
95. Hasler G., Gergen P.J., Kleinbaum D.G. et al. Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2005. – Vol. 171, No. 11. – P. 1224–1230.
96. Chen Y.H., Hu C.J., Lee H.C. et al. An increased risk of stroke among panic disorder patients: a 3-year follow-up study // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2010. – Vol. 55, No. 1. – P. 43–49.
97. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jette N. et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis // *Epilepsia*. – 2007. – Vol. 48, No. 12. – P. 2336–2344.
98. Tiller J.W., Bouwer C., Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 1999. – Vol. 249, No. 1. – P. 7–10.
99. Carli V., Sarchiapone M., Camardese G. et al. Mirtazapine in the treatment of panic disorder (letter) // *Archives of general psychiatry*. – 2002. – Vol. 59, No. 7. – P. 661–662.
100. Carpenter L.L., Leon Z., Yasmin S. et al. Clinical experience with mirtazapine in the treatment of panic disorder // *Annals of Clinical Psychiatry*. – 1999. – Vol. 11, No. 2. – P. 81–86.
101. Montanes-Rada F., Lucas-Taracena M.T., Sanchez-Romero S. Mirtazapine versus paroxetine in panic disorder: an open study // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. – 2005. – Vol. 9, No. 2. – P. 87–93.
102. Sarchiapone M., Amore M., De Risio S. et al. Mirtazapine in the treatment of panic disorder: an open-label trial // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 18, No. 1. – P. 35–38.
103. Baetz M., Bowen R.C. Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43, No. 1. – P. 73–77.
104. Primeau F., Fontaine R., Beauclair L. Valproic acid and panic disorder // *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue canadienne de psychiatrie*. – 1990. – No. 3. – P. 248–250.
105. Hirschmann S., Dannon P.N., Iancu I. et al. Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder: A double-blind, placebo-controlled trial // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2000. – Vol. 20, No. 5. – P. 556–559.
106. Tiffin L., Coplan J.D., Papp L.A. et al. Augmentation strategies with tricyclic or fluoxetine treatment in seven partially responsive panic disorder patients // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1994. – No. 55. – P. 66–69.
107. Li H., Wang, J., Li, C. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults // *The Cochrane Library*. – 2014.
108. Pigot M., Loo C., Sachdev P. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment for anxiety disorders // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2008. – Vol. 8, No. 10. – P. 1449–1455.

109. Zwanzger P., Minov C., Ella R. et al. Transcranial magnetic stimulation for panic // *American Journal of Psychiatry*. – 2002. – No. 159. – P. 315–316.
110. Zwanzger P., Fallgatter A.J., Zavorotnyy M. Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation—an alternative treatment option in anxiety disorders? // *Journal of Neural Transmission*. – 2009. – Vol. 116, No. 6. – P. 767–775.
111. Donovan M.R., Glue P., Kolluri S. et al. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders – a metaanalysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – Vol. 123, No. 1. – P. 9–16.
112. Marchesi C. Pharmacological management of panic disorder // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2008. – Vol. 4, No. 1. – P. 93.
113. McHugh R.K., Smits J.A.J., Otto M.W. Empirically supported treatments for panic disorder // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 32, No. 3. – P. 593–610.
114. Rickels K., Schweizer E., Weiss S. et al. Maintenance drug treatment for panic disorder: II. short- and long-term outcome after drug taper // *Archives of General Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50, No. 1. – P. 61–68.
115. Тиганов А. С. Психиатрия: Руководство для врачей. В 2 т. – М.: Медицина, 2012. – С. 510–533.
116. Nardi A.E., Freire R.C., Mochcovitch M.D. et al. A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 32, No. 1. – P. 120–126.
117. Soumerai S.B., Simoni-Wastila L., Singer C. et al. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages // *Psychiatric Services*. – 2003. – No. 54. – P. 1006–1011.
118. Wolf B., Griffiths R.R. Physical dependence on benzodiazepines: differences within the class // *Drug and Alcohol Dependence*. – 1991. – Vol. 29, No. 2. – P. 153–156.
119. Furukawa T.A., Watanabe N., Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia // *The Cochrane Library*. – 2007.
120. Schmidt N.B., Keogh M.E. Treatment of panic // *Annual Review of Clinical Psychology*. – 2010. – Vol. 6. – P. 241–256.
109. Zwanzger P., Minov C., Ella R. et al. Transcranial magnetic stimulation for panic // *American Journal of Psychiatry*. – 2002. – No. 159. – P. 315–316.
110. Zwanzger P., Fallgatter A.J., Zavorotnyy M. Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation—an alternative treatment option in anxiety disorders? // *Journal of Neural Transmission*. – 2009. – Vol. 116, No. 6. – P. 767–775.
111. Donovan M.R., Glue P., Kolluri S. et al. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders – a metaanalysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – Vol. 123, No. 1. – P. 9–16.
112. Marchesi C. Pharmacological management of panic disorder // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2008. – Vol. 4, No. 1. – P. 93.
113. McHugh R.K., Smits J.A.J., Otto M.W. Empirically supported treatments for panic disorder // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 32, No. 3. – P. 593–610.
114. Rickels K., Schweizer E., Weiss S. et al. Maintenance drug treatment for panic disorder: II. short- and long-term outcome after drug taper // *Archives of General Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50, No. 1. – P. 61–68.
115. Тиганов А. С. Психиатрия: Руководство для врачей. В 2 т. – М.: Медицина, 2012. – С. 510–533.
116. Nardi A.E., Freire R.C., Mochcovitch M.D. et al. A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 32, No. 1. – P. 120–126.
117. Soumerai S.B., Simoni-Wastila L., Singer C. et al. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages // *Psychiatric Services*. – 2003. – No. 54. – P. 1006–1011.
118. Wolf B., Griffiths R.R. Physical dependence on benzodiazepines: differences within the class // *Drug and Alcohol Dependence*. – 1991. – Vol. 29, No. 2. – P. 153–156.
119. Furukawa T.A., Watanabe N., Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia // *The Cochrane Library*. – 2007.
120. Schmidt N.B., Keogh M.E. Treatment of panic // *Annual Review of Clinical Psychology*. – 2010. – Vol. 6. – P. 241–256.

Algorithm of Biological Therapy for Panic Disorder

S.S. Potanin¹, A.A. Beburishvili¹, M.V. Gantman¹, M.A. Morozova¹, S.N. Mosolov²

¹ *Mental Health Research Center, Moscow, Russia*

² *Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia*

SUMMARY:

The publication presents an algorithm for the biological therapy of Panic Disorder, based on the analysis of Russian and foreign literature sources (clinical studies, meta-analyses, treatment recommendations, etc.). The psychopharmacotherapy of Panic Disorder is described in detail, including classes of medications, first-choice therapy and recommended actions when it is ineffective, the most frequent mistakes in therapy choice and possible strategies to overcome treatment resistance. These guidelines contain literature references and levels of evidence for every source. In a brief form, the treatment algorithm is presented as a schema. The full list of the literature and recommended sources are listed.

KEY WORDS: Panic Disorder, algorithm of therapy, treatment guideline, psychopharmacotherapy.

CONTACT: potanin_ss@mail.ru

ВНИМАНИЕ: обновление базы адресов бесплатной подписки на журнал

Уважаемые коллеги и дорогие подписчики нашего журнала !

Позвольте поблагодарить вас за неизменный интерес к нашему журналу.

Многие годы мы бесплатно присылаем вам все выпуски журнала по почте. Однако в связи со значительным подорожанием услуг Почты России это становится делать все труднее и труднее. Для того чтобы сохранить возможность бесплатной рассылки журнала нашим читателям, нам необходимо сократить почтовые расходы.

Для этого мы хотели бы уточнить список наших подписчиков, сохранив в нем только тех, кто действительно по-прежнему нуждается в получении печатной версии журнала.

Для тех, кто пользуется Интернетом и предпочитает читать электронную версию журнала, размещенную на сайте www.psypharma.ru, спешим сообщить:

- на сайте все выпуски журнала размещены в свободном доступе и доступны для скачивания;
- мы обновили сайт «Современная терапия психических расстройств» (www.psypharma.ru). Он стал удобнее, его можно просматривать с любых мобильных устройств, включая смартфоны и планшеты. Усовершенствован поиск по сайту. По ключевым словам к статье вы можете получить подборку всех тематических материалов, размещенных на сайте, в том числе и в архивных выпусках журнала.

• на сайте размещаются не только выпуски журнала, но другие полезные в повседневной психиатрической практике материалы: видеолекции ведущих специалистов, алгоритмы терапии, последние международные новости по лечению психических расстройств, тесты для проверки собственных знаний и т. п.

Мы можем высылать PDF-версию последнего номера журнала по указанному вами адресу электронной почты сразу после его выхода онлайн, что позволит вам значительно быстрее ознакомиться со свежим номером, чем при почтовой доставке.

Если вы хотите по-прежнему получать печатную версию журнала по почте, пожалуйста, повторно заполните бланк бесплатной подписки на журнал и пришлите его нам по почте или по e-mail. Также вы можете заполнить бланк подписки на журнал на сайте (<http://www.psypharma.ru/ru/podpiska-na-zhurnal>).

Если вы являетесь активным пользователем Интернета и не испытываете затруднений при чтении материалов на компьютере или с мобильных устройств, просим вас рассмотреть возможность отказаться от получения печатного экземпляра нашего журнала по почте (не присылайте бланк подписки, зарегистрируйтесь на сайте www.psypharma.ru).

Главный редактор
Заслуженный деятель науки, профессор
С.Н. Мосолов

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ №152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г.					
Дата _____ Подпись _____					
Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru					