

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 2/2018

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

Заслуженный деятель науки РФ, профессор

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

EDITORIAL BOARD

Аведисова А.С. (Москва)	Avedisova A.S. (Moscow)
Александровский Ю.А. (Москва)	Alexandrovsky Y.A. (Moscow)
Барденштейн Л.М. (Москва)	Bardenstein L.M. (Moscow)
Горобец Л.Н. (Москва)	Gorobets L.N. (Moscow)
Гофман А.Г. (Москва)	Gofman A.G. (Moscow)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)	Zvartau E.E. (St. Peterburg)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)	Ivanov M.V. (St. Peterburg)
Казаковцев Б.А. (Москва)	Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Карпов А.С. (Москва)	Karpov A.S. (Moscow)
Кибитов А.О. (Москва)	Kibitov A.O. (Moscow)
Краснов В.Н. (Москва)	Krasnov V.N. (Moscow)
Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)	Krupitsky E.M. (St. Peterburg)
Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)	Mazo G.E. (St. Peterburg)
Малин Д.И. (Москва)	Malin D.I. (Moscow)
Недува А.А. (Израиль)	Neduva A.A. (Israel)
Незнамов Г.Г. (Москва)	Neznamov G.G. (Moscow)
Незнамов Н.Г. (Санкт-Петербург)	Neznamov N.G. (St. Peterburg)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)	Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)
Смулевич А.Б. (Москва)	Smulevich A.B. (Moscow)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)	Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Холмогорова А.Б. (Москва)	Kholmogorova A.B. (Moscow)
Цукарзи Э.Э. (Москва)	Tsukarzi E.E. (Moscow)
Шмуклер А.Б. (Москва)	Shmukler 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 5000 экз. Заказ №

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Расстройства сна как возможный
биологический маркер депрессии
и эффективности ее терапии посредством
транскраниальной магнитной стимуляции

Манасевич А.Г., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. 2

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Сравнительная характеристика
терапевтического действия разных доз
анксиолитика фабомотизола у больных
с тревожными расстройствами.

Незнамов Г.Г., Метлина М.В., Дорофеева О.А. 14

ПСИХОТЕРАПИЯ

Возможности групповой психотерапии
пациентов с депрессивными расстройствами

*Счастный Е.Д., Смирнова Н.С., Стоянова И.Я.,
Рудницкий В.А. 22*

Психотерапия стрессовых расстройств у лиц
с гомосексуальной ориентацией в рамках
когнитивно-поведенческого подхода

Ерзин А.И., Антохин Е.Ю. 29

ПРАКТИКА

Палиперидона пальмитат в терапии
первого эпизода параноидной шизофрении
(клинический случай)

*Козлов Я.С., Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М.,
Паляева С.В. 35*

Расстройства сна как возможный биологический маркер депрессии и эффективности ее терапии посредством транскраниальной магнитной стимуляции

А.Г. Манасевич, Э.Э. Цукарзи, С.Н. Мосолов

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Отсутствие объективных методов диагностики депрессивных состояний, а также надежных показателей эффективности антидепрессивной терапии и качества ремиссии диктует необходимость поиска нейробиологических маркеров. Для решения этой задачи может оказаться полезным изучение роли расстройств сна при аффективной патологии. В статье представлено описание основных нарушений сна при депрессии, даны их полисомнографические характеристики, проанализированы вероятные общие патофизиологические механизмы возникновения расстройств сна и депрессивной симптоматики. Также описаны вероятные биотипы депрессии, выделенные на основании различных нейробиологических характеристик, в том числе профилей сна. Кроме того, выполнен обзор исследований влияния транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) на сон у здоровых добровольцев, у лиц, страдающих бессонницей, и у пациентов с депрессией. Дальнейшее изучение воздействия ТМС на картину сна при депрессии представляется перспективным в поиске биологических маркеров эффективности метода, которые позволили бы персонализировать его применение и тем самым повысить его эффективность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, расстройства сна, хронобиология, полисомнография, биотипы депрессии, транскраниальная магнитная стимуляция

КОНТАКТ: dr.manasevich@gmail.com

Введение

Нарушение сна является практически облигатным симптомом депрессии, что делает важным изучение их взаимосвязи не только на клиническом, но и на нейробиологическом уровне [1]. В этой связи к началу 1980-х годов было проведено большое число полисомнографических исследований у больных аффективными расстройствами [2]. Было установлено, что более 90 % пациентов отмечают проблемы со сном, которые подтверждаются полисомнографически [3]. При этом примерно у 2/3 пациентов, страдающих депрессией, отмечается инсомния, в то время как у 15 % наблюдается гиперсомния [4, 5]. Кроме того, высокая эффективность депривации сна в лечении депрессии также наглядно демонстрирует убедительную связь между сном и регуляцией настроения.

Целью данного обзора является анализ исследований, посвященных изучению роли и механизмов развития расстройств сна при депрессии. Особое внимание уделено исследованиям транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при депрессиях; дизайн этих исследований включал полисомнографический анализ.

Нейробиологические основы взаимосвязи нарушений сна и депрессии

Нарушения сна, сопровождающие депрессию, могут как предшествовать ее развитию, так и возникать непосредственно во время депрессивной фазы или являться следствием перенесенной депрессии [6]. По имеющимся данным, расстройства сна

примерно в 40 % случаев предшествуют развитию депрессии, а в 22 % случаев возникают одновременно с развитием собственно депрессивной симптоматики [7]. Более того, установлено, что появление упорной бессонницы в течение двух и более недель у пациентов с рекуррентной депрессией может свидетельствовать о начале депрессивного эпизода, а наличие инсомнии в анамнезе является существенным прогностическим фактором развития депрессии в будущем [8].

У пациентов с депрессией отмечается ряд аномалий как медленного (ортодоксального или non-REM), так и быстрого (парадоксального или REM) сна. К ним относятся:

- 1) уменьшение продолжительности и процентной доли легкого (неглубокого) и дельта-сна;
- 2) увеличение продолжительности первого периода быстрого сна;
- 3) сокращение латентного периода REM – времени, прошедшего от начала сна до возникновения первой фазы парадоксального сна;
- 4) увеличение плотности REM – количества быстрых движений глаз (БДГ) за единицу времени.

Предполагается, что уменьшение латентного периода быстрого сна связано с такими симптомами депрессии, как ранние утренние пробуждения, ангедония, безынициативность и потеря аппетита [3]. Отметим, что в большинстве полисомнографических исследований имелись методологические погрешности. В частности, техническая проблема установления латентного периода REM-фазы объясняется несогласованностью в определении начала сна, первой REM-фазы, а также неоднозначным мнением о том, нужно ли вычитать из первого периода медленного сна время пробуждений [9]. В длительном исследовании

Lauer et al. было обнаружено, что с возрастом латентный период парадоксального сна сокращался у всех обследуемых, и у пациентов, страдающих депрессией, его продолжительность не отличалась от таковой у людей из контрольной группы [10]. Это обуславливает необходимость учитывать возраст как важный фактор при анализе латентного периода REM-сна, что не было сделано во многих ранних работах.

В том же исследовании было выявлено, что у пациентов с депрессией в сравнении со здоровыми исследуемыми плотность быстрого сна в отличие от латентного периода REM-фазы выше во всех возрастных группах. Кроме того, эти закономерности выявлялись и у родственников пациентов [11]. Вместе с тем различий по показателям латентного периода и общей продолжительности быстрого сна за ночь у депрессивных пациентов и контролем выявлено не было. Эти наблюдения согласовываются и с данными другого исследования, в котором авторы также высказывают предположение, что лучшим маркером депрессии является увеличение плотности парадоксального сна, а не длительность латентного периода или общая продолжительность REM-сна [12]. Отметим, что в отдельных исследованиях эти закономерности подтверждения не находят: у здоровых родственников пациентов с депрессией выявляется увеличение плотности REM-фазы и уменьшение латентного периода парадоксального сна, особенно если у самих пациентов укорочен латентный период REM-сна, а также увеличено общее время быстрого сна и уменьшена доля медленного сна [13].

Отметим, что движения глаз во время REM-фазы распределены во времени неслучайно – вспышки частых быстрых движений глаз (фазовый компонент быстрого сна) чередуются с длительными периодами редких изолированных эпизодов движений глаз (тонический компонент быстрого сна). Foster et al. высказали предположение о том, что фазовая активность и плотность REM-фазы являются объективными показателями нарушения работы центральной нервной системы, т.е. органической природы депрессии [14]. При использовании марковского математического анализа при оценке фазовой активности REM-фазы выявлено, что увеличение плотности парадоксального сна при депрессии обусловлено тенденцией к увеличению продолжительности фазового компонента REM, в то время как тонический компонент REM имеет одинаковую продолжительность у пациентов с депрессией и представителей контрольной группы [15].

Рассмотрим возможные механизмы возникновения указанных нарушений сна при депрессиях в концепциях основных патофизиологических теорий развития депрессивных расстройств.

Дисбаланс нейромедиаторов

В 1972 г., до включения серотонина в число нейромедиаторов, участвующих в патогенезе депрессии, было высказано предположение о том, что причиной депрессии является дисбаланс ацетилхолина и норадреналина [16]. Несколько позже была представлена моноаминергическая-холинергическая гипотеза формирования инсомнии при депрессии [17].

Высказывалось мнение, что характерные для «большой депрессии» полисомнографические изменения могут быть связаны с уменьшением подавления REM-сна или со снижением порога наступления REM-сна [1, 18]. В настоящее время предполагается, что регулирование фазы быстрого сна в значительной мере зависит от баланса между тормозящими влияниями на парадоксальный сон REM-off норадренергических нейронов голубого пятна и серотонинергических нейронов дорсального ядра шва с одной стороны и активирующими влияниями REM-on холинергических нейронов в покрывке моста головного мозга, а именно в lateral dorsal tegmental и pedunculopontine tegmental nuclei – с другой [19]. Это согласуется с предположением о дисбалансе между серотином и ацетилхолином вследствие аномальной активности холинергических рецепторов в парабрахиальной области моста как причины увеличения продолжительности фазового компонента REM-сна при депрессии [15]. Также о моноамино-ацетилхолиновом дисбалансе может свидетельствовать повышенная активность лимбических и передних паралимбических структур, наблюдаемая на ПЭТ во время парадоксального сна при депрессии [20].

Искусственные изменения уровней нейромедиаторов в экспериментальных исследованиях также свидетельствовали о сильном воздействии моноаминов на сон. Например, угнетение синтеза норадреналина у здоровых субъектов приводило к уменьшению латентного периода REM-сна и гиперсомнии, а в одном из исследований это также вызвало подавленное настроение [2]. Прием за 5 ч до сна безтриптофанового аминокислотного напитка, снижающего уровень серотонина в мозге, группой из 11 здоровых добровольцев, не имеющих депрессий в семейном анамнезе, приводил к увеличению продолжительности быстрого сна и уменьшению его латентного периода [21]. В экспериментальных исследованиях также демонстрировалось выраженное влияние на сон и ацетилхолина. При инфузионном введении антихолинэстеразного препарата физостигмина пациентам с депрессией и здоровым добровольцам повышение уровня ацетилхолина сопровождалось временным сокращением латентного периода REM-сна и увеличением его плотности, что особенно явно было выражено в группе больных депрессией [22, 23]. Кроме того, применение холинергического агониста RS 86 у здоровых лиц с депрессиями в семейном анамнезе легче индуцировало сокращение латентного периода парадоксального сна, чем у людей без наследственной отягощенности [24].

По всей видимости, при терапии антидепрессантами эффект подавления парадоксального сна в виде увеличения латентного периода REM и/или уменьшения общей продолжительности REM-сна за ночь связан именно с воздействием на дисбаланс моноаминов и ацетилхолина. Возможно, подавление быстрого сна обусловлено усилением моноаминергической передачи и/или блокадой мускариновых рецепторов [25].

Известно, что характерные для депрессии нейрофизиологические изменения, выявляемые при ЭЭГ- и полисомнографических исследованиях, со-

храняются у пациентов и в состоянии ремиссии. В частности, это касается восстановления характеристик быстрого сна. У пациентов с депрессией, находившихся в течение нескольких лет в ремиссии на поддерживающей терапии, отмечалась нормализация латентного периода парадоксального сна и процентной доли REM-фазы за весь период ночного сна, однако плотность REM-сна нормализовалась лишь временно, а затем возвратилась к прежним значениям [3, 26].

Вероятно, не только медикаментозное лечение депрессии, но и депривация сна также влияет на моноамино-ацетилхолиновый баланс. В исследовании J. Adrien указывалось, что серотониновая система играет важную роль в антидепрессивном эффекте депривации сна, при которой быстро снижается чувствительность 5-HT_{1A}-рецепторов, тем самым увеличивая уровень серотонина [27]. Считается, что этот же механизм лежит в основе действия ингибиторов моноаминоксидазы и селективных ингибиторов захвата серотонина, однако при депривации сна эффект наступает существенно быстрее. Тот факт, что антидепрессанты способны предотвратить рецидив после депривации сна, также позволяет предполагать у них общий механизм действия. По-видимому, инсомния, так часто сопровождающая депрессивные эпизоды, является защитной реакцией организма, приводящей к компенсаторному усилению серотониновой трансмиссии. Согласно этой гипотезе, депрессивная симптоматика возникает, когда этот компенсаторный механизм уже не может в достаточной степени препятствовать развитию болезненного процесса.

Дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси

Одним из наиболее известных маркеров развития депрессии является дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС), которая опосредует нейроэндокринный ответ на стресс [28, 29]. В наблюдениях Gold & Chrousos было отмечено сильное сходство между нейробиологией стрессового ответа и депрессией [29]. Считается, что при возникновении страха в ответ на какую-либо опасность происходит выброс норадреналина и кортиколиберина (кортикотропин-релизинг-гормона), опосредованно стимулирующего продукцию кортизола. Норадреналин и кортизол воздействуют на префронтальную кору, придавая негативную эмоциональную окраску получаемому опыту, изменяя процесс познания на прогнозирование худшего результата и вызывая пролонгирование реакции страха. По имеющимся данным, примерно у 50% больных депрессией наблюдаются признаки дисфункции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, а именно повышенный уровень кортиколиберина, гиперкортизолемиа и/или аномальный ответ на дексаметазоновую пробу [31]. Причиной указанных отклонений может являться гиперактивность ГГАС, преодолевающая глюкокортикоидный механизм отрицательной обратной связи, направленный на торможение

стрессового ответа, или резистентность к глюкокортикоидам [30].

По всей видимости, ГГАС играет также значительную роль в регуляции сна [32]. Предполагается, что перевозбуждение ЦНС вследствие повышенной активности ГГАС при депрессии приводит к уменьшению общего времени сна, и особенно глубокого медленноволнового дельта-сна (III и IV стадии). Результаты нейровизуализационных исследований у пациентов с депрессиями также свидетельствовали о повышенной активности ЦНС во время сна. В работе Germain et al. с помощью ПЭТ было обнаружено, что при засыпании и начале медленного сна у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми людьми отмечается повышенный уровень метаболизма глюкозы в левой миндалине, передней поясной извилине, мозжечке, парагиппокампальной коре, веретенообразной извилине, а также в теменной, височной, затылочной и особенно лобной коре [33, 34], причем уровень метаболизма в этих областях мозга соответствовал таковому в период бодрствования.

Высокие уровни кортизола при дексаметазоновой пробе также коррелировали с пониженной эффективностью сна и сокращенным легким и глубоким медленноволновым сном [35]. Однако отметим, что отсутствие подавления дексаметазоном продукции кортизола часто встречается и у здоровых людей, поэтому дексаметазоновую пробу нельзя использовать в качестве достоверного диагностического маркера депрессии [36, 37].

По имеющимся данным, экспериментальное медикаментозное воздействие на ГГАС также оказывало выраженное влияние на медленный сон. Так, в исследовании Friess et al. пульсовое введение кортиколиберина здоровым добровольцам вызывало у них сокращение глубокого медленноволнового сна и связанное с этим уменьшение общей продолжительности сна [38], а антагонист кортиколибериновых рецепторов первого подтипа – NBI 30775 улучшал сон у пациентов с депрессией, увеличивая продолжительность глубокого медленноволнового сна и повышая тем самым эффективность сна [39].

Кроме того, имеются данные о некоторых изменениях в функционировании ГГАС при депривации сна. В исследовании Vgontzas et al. было установлено снижение секреции кортизола после полной депривации сна на последующий 24-часовой период и особенно на время последующего восстановительного сна [40].

Добавим, что, вероятно, ГГАС также может оказывать влияние на синтез моноаминов, находясь в реципрокных отношениях с серотонином и норадреналином по механизму положительной обратной связи. Кроме того, глюкокортикоиды и минералокортикоиды могут влиять на транскрипцию генов, в том числе и ответственных за выработку моноаминов [41]. На основании этого можно предположить, что дисрегуляция ГГАС опосредовано способна оказать дестабилизирующий эффект на баланс моноаминов и ацетилхолина, регулирующий, как указывалось выше, парадоксальный сон.

Дефицит нейротрофинов

Нейротрофины — агенты, способствующие регенерации нейронов в ЦНС. Решающее значение для нейротрофиновой гипотезы депрессии имеет цАМФ-элемент (CREB) — фактор, который регулирует транскрипцию множества генов, в том числе гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) — нейротрофина, регулирующего развитие, выживаемость, поддержание функционирования и пластичность нейронов [42].

В исследовании Karege F. et al. установлено, что уровень сывороточного мозгового нейротрофического фактора в группе лиц, страдающих депрессией, ниже, чем в контрольной группе, причем концентрация BDNF отрицательно коррелировала с тяжестью депрессивной симптоматики [43]. Неспецифическое снижение уровня BDNF обуславливает общие объемные изменения коры головного мозга при депрессии. Эта потеря в объеме коррелирует с продолжительностью депрессивных эпизодов [44].

По всей видимости, дефицит нейротрофинов также имеет важное значение и в формировании расстройств сна при депрессии.

В 1982 г. Vorbély была предложена двухпроцессная модель сна при депрессии, которая описывала взаимодействие двух ключевых факторов:

1) процесс С — циркадианный ритм, определяющий наступление сна;

2) процесс S — процесс накопления в течение бодрствования неких агентов «потребности во сне» и расходование их во время сна.

Также было высказано предположение, что расходование этих агентов во время сна отражается как на продолжительности медленного сна, так и на общем времени сна в целом [45].

Предполагается, что при депрессии наблюдается дефицит процесса S, в результате чего потребность во сне не накапливается должным образом в течение дня. По имеющимся данным, при депрессиях наблюдается уменьшение продолжительности медленного сна по сравнению с контрольными данными во всех возрастных группах [2]. Уменьшение накопления потребности во сне в течение дня может объяснить увеличение латентности сна, недостаточную глубину сна, ранние пробуждения и укорочение латентного периода REM-фазы в последующем ночном сне, которые наблюдаются у пациентов с депрессией [45]. В поддержку этой концепции свидетельствует тот факт, что депривация сна, приводящая к улучшению настроения и уменьшению подавленности, вызывает укорочение латентного периода сна, увеличение эффективности сна и улучшение медленного сна, что согласуется с гипотезой о повышенном накоплении агентов процесса S в период депривации сна [3].

Вероятным физиологическим субстратом «потребности во сне» (процесса S) считается аденозин — пуриновый нуклеозид, который может влиять на экспрессию нейротрофических факторов [18]. Рецепторы аденозина вовлечены в нейропротективное и нейротрофическое действие глиальных клеток, имеющих важное значение для нейрональной устойчивости к патологическим воздействиям воз-

буждающих нейротрансмиттеров [46]. У крыс при депривации сна было обнаружено увеличение уровня внеклеточного аденозина, а также уровня мРНК A1-аденозиновых рецепторов в базальных отделах переднего мозга [47]. Taishi et al. было установлено, что 8-часовая депривация сна у крыс вызывала значительное увеличение нескольких факторов пластичности, в том числе BDNF [48]. Через 2 ч сна происходило восстановление уровней данных соединений до исходных значений. Влияние депривации сна на синтез аденозина и нейротрофинов согласуется с моделью ремиссии и рецидива депрессии в ответ на полную депривацию сна, а изменение восприимчивости к аденозину является одним из возможных механизмов развития нейродегенеративных проявлений депрессии и ее воздействия на медленный сон.

На основании сказанного можно предположить, что существует тесная связь между анатомо-физиологическими системами, контролирующими как сон, так и настроение, а расстройства сна являются не просто проявлениями депрессии, а важной частью общего патологического церебрального процесса [49, 50]. Это свидетельствует о необходимости проведения терапии, обладающей не только антидепрессивным эффектом, но и способной улучшить качество сна и нормализовать его структуру [51, 52]. Для достижения этой цели важно учитывать роль и характер расстройств сна в классификации депрессивных состояний. Вероятно, это будет способствовать выделению биологических подтипов депрессии, что, возможно, позволит сделать проводимую терапию депрессий более персонализированной и эффективной.

Хронобиологические подтипы депрессии

Предпринималось множество попыток классификации депрессий на основании различных патофизиологических характеристик или биотипов. Одним из таких подходов является выделение различных хронобиологических подтипов депрессий [53, 54].

По всей видимости, совершенно различными по ряду биологических показателей являются меланхолическая и атипичная депрессии. Имеется связь меланхолической депрессии с гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и норадренергической систем, а также миндалина мозга. Кроме того, меланхолическая депрессия вызывает дисфункцию 5-НТ_{1А}-рецепторов, усиливающуюся по механизму обратной связи гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой. Атипичные депрессии, напротив, связаны с пониженной активностью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и гипофункции норадренергической и серотониновой систем [55, 56].

Имеются данные и о различиях профилей сна при меланхолических и атипичных депрессиях [57]. Только у пациентов с меланхолическим подтипом неизменно наблюдается «типичный» паттерн сна: низкая эффективность сна, дефицит медленноволнового сна и повышение доли REM-сна. Эти данные

согласуются с повышенной активностью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, повышенной возбудимостью ЦНС и моноаминовым дисбалансом. У пациентов с атипичной депрессией отмечается уменьшение дельта-волн в первом периоде медленного сна, что, возможно, объясняется выраженной корреляцией между уровнем серотонина и медленноволновым сном [58]. В работе Kaplan & Harvey было высказано предположение, что связь атипичной депрессии с гиперсомнией, вероятно, является следствием пониженной активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [59]. Также ими был описан характерный, по их мнению, для атипичной депрессии паттерн сна: увеличение общего времени сна с чрезмерной сонливостью и частыми эпизодами дремоты в дневное время и выраженной бессонницей в ночные часы.

Таким образом, исследование сна имеет потенциальную пользу в дифференциации меланхолической и атипичной депрессий. Однако не у всех пациентов обнаруживаются только эти два подтипа. Лишь примерно 30 % больных страдают чисто меланхолической формой и 12 % – чисто атипичной формой. Остальные 58 % пациентов страдают депрессиями иных подтипов либо у них отмечается меняющаяся или смешанная симптоматика [60]. Все это определяет необходимость проведения новых исследований, направленных на дальнейшую разработку биологической классификации депрессий, в том числе и на основании различных профилей сна.

Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на сон

Помимо изучения аномалий сна различных биологических подтипов депрессивных состояний представляет интерес исследование динамики нарушений сна у больных депрессией при использовании различных терапевтических методик, что, возможно, будет способствовать определению хронобиологических маркеров эффективности антидепрессивной терапии.

Терапевтические подходы к лечению депрессии включают в себя применение нелекарственных методов терапии, прежде всего так называемых методов стимуляции мозга. Среди них особый интерес представляют возможности применения различных методик ТМС – метода бессудорожной локальной стимуляции мозга. ТМС топически индуцирует электромагнитное поле, что позволяет деполяризовать кортикальные нейроны в зоне воздействия и связанных с ней областях [61]. В настоящее время ТМС используется в психиатрии и неврологии в первую очередь для лечения депрессии [62], а также других расстройств, таких как посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения и т. п. Эффективность ТМС при депрессиях была подтверждена в большом количестве контролируемых исследований [63–65]. При этом обращает на себя внимание малое количество исследований с использованием методов нейровизуализационной и функциональной диагностики.

Между тем, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению взаимосвязи депрессивной симптоматики и расстройств сна, имеется очень мало исследований влияния ТМС на сон как у здоровых добровольцев, так и у лиц, страдающих идиопатическими нарушениями сна или рекуррентной депрессией.

Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на сон здоровых добровольцев

В полисомнографическом исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что на фоне проведения высокочастотной ТМС откладывалось наступление первой эпохи парадоксального сна в среднем на 17 мин ($102,6 \pm 22,5$ мин против $85,7 \pm 18,8$ мин, $p < 0,02$) и увеличивалась продолжительность цикла nonREM-REM ($109,1 \pm 11,4$ мин против $101,8 \pm 13,2$ мин, $p < 0,012$) [66]. Полученные данные соответствуют результатам, наблюдаемым после фармакологического и электросудорожного лечения депрессии. На основании этого авторы исследования сделали вывод, что влияние ТМС на циркадианные и ультрадианные ритмы, возможно, способствует ее антидепрессивному действию. Это предположение согласовывалось и с результатами ряда других работ.

В исследовании на здоровых добровольцах после применения цТМС частотой 5 Гц происходило значительное увеличение медленноволновой активности в последующем сне [67], а в исследовании Massimini et al. после направленных на область вертекса (сенсомоторную кору) разрядов ТМС во время второй стадии сна возникала ЭЭГ-картина медленных волн четвертой стадии сна [68].

Совсем иные результаты были получены в работе Graf et al. [69]. В исследовании приняли участие восемь здоровых мужчин в возрасте от 21 до 25 лет, не страдающих расстройствами сна. Проводились две сессии с недельным интервалом, каждая из которых состояла из адаптационной ночи с предшествующей имитационной ТМС, и экспериментальной ночи, перед которой в формате перекрестного испытания проводилась цТМС частотой 20 Гц на левую ДЛПФК (дорсолатеральной префронтальной коры) или имитационная ТМС. Параметры стимуляции были одинаковы для всех участников исследования: проводилось 40 трейнов продолжительностью по 2 с, каждый с интервалом между трейнами 28 с (итого 1600 импульсов за процедуру). Интенсивность стимуляции составляла 90 % значения моторного порога. ТМС осуществлялась за 80 мин до выключения света. ЭЭГ бодрствования регистрировалась дважды – за 30 мин до начала и через 30 мин после окончания сеанса цТМС, продолжительность каждой записи составляла 10 мин. Кроме того, с 23.00 до 07.00 проводилась полисомнография. Согласно результатам исследования, цТМС вызывала небольшое сокращение I стадии сна (в относительных и абсолютных единицах) на протяжении всей ночи, а также некоторое увеличение IV стадии первого периода медленного сна. Другие параметры сна суще-

ственно не изменились. Также цТМС левой ДЛПФК не изменила топографию спектров мощности ЭЭГ бодрствования после стимуляции, ЭЭГ первого периода медленного сна и всего ночного сна в целом. Исследователями был сделан вывод об отсутствии значимого влияния ТМС на сон у молодых мужчин после единичной процедуры цТМС с указанными параметрами. При этом возможными причинами получившихся результатов были названы чрезмерная фокальность стимуляции, неспособная вызвать выявляемые изменения на ЭЭГ, а также недостаточная для инициирования долгосрочных изменений ЭЭГ длительность и интенсивность стимуляции, изменение картины сна, вызванное дискомфортом в связи с наложением электродов, и малый размер выборки.

Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на сон у лиц, страдающих бессонницей

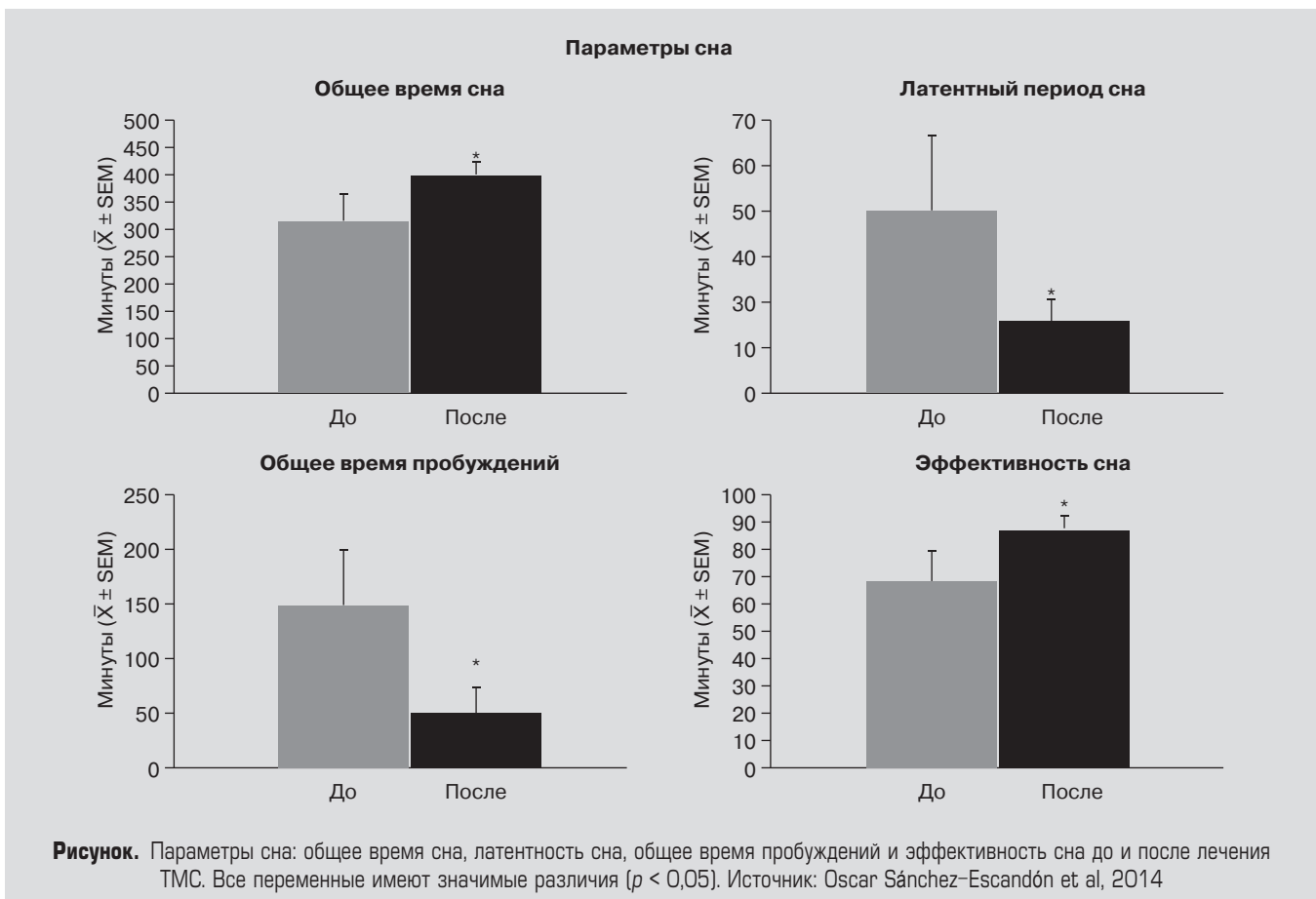
У пациентов, страдающих первичной идиопатической инсомнией, нередко встречаются коморбидные расстройства аффективного спектра: у 21 % имеются симптомы депрессии, а у 13 % – генерализованной тревоги [70]. Кроме того, как и при депрессиях, в лечении бессонницы ТМС также демонстрировала высокую эффективность. В другом исследовании была обнаружена существенная нормализация показателей сна у пациентов с инсомнией: после 10-днев-

ного курса 15-минутных процедур медленноволновой ТМС – увеличились эффективность и общее время сна, а также уменьшились латентный период сна и общее время пробуждений (см. рисунок). Количество эпизодов пробуждения значимо не изменилось [71].

Отметим, что увеличение общей продолжительности сна в данном исследовании не было связано с увеличением какой-то одной фазы сна. Все они увеличились пропорционально, что выгодно отличает ТМС от современных фармакологических средств лечения бессонницы. Большинство снотворных препаратов увеличивают общую продолжительность сна лишь за счет фазы легкого сна, что приводит к низкому качеству сна, а также к дневной сонливости [72, 73].

Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на сон у лиц, страдающих депрессией

В исследовании Rosenquist et al., посвященном влиянию ТМС, направленной на проекцию области левой ДЛПФК, на сон при лечении фармакорезистентной депрессии не было обнаружено значимого положительного или отрицательного действия ТМС на расстройства сна между основной и плацебо-группами [74]. Также между группами не было выявлено существенной разницы в частоте остаточной



бессонницы. Однако это исследование основывалось на субъективных жалобах без оценки полисомнографических параметров сна.

Saeki et al. выявили локальное увеличение дельта-активности во II, III и IV стадиях сна в точке F3 во время первой половины курса (5 сеансов) высокочастотной (20 Гц) цТМС области левой ДЛПФК [75]. В остальных стадиях сна, а также в иных полосах частот изменений не отмечалось. Кроме того, во второй половине курса ТМС указанного увеличения дельта-активности также не наблюдалось. Авторы исследования выдвинули гипотезу, что увеличение дельта-активности во время первых пяти процедур нормализовало процесс S, после чего происходило восстановление саморегуляции сна. Также необходимо отметить, что, несмотря на наличие отчетливого антидепрессивного эффекта ТМС, не было обнаружено корреляций между редукцией депрессивной симптоматики и изменениями на ЭЭГ во время ночного сна. Это может быть связано с открытым дизайном исследования, малым размером выборки, невысоким исходным уровнем депрессии по шкале Гамильтона и наличием в схеме лечения у каждого пациента бензодиазепинов, которые могут оказывать влияние на медленный сон [76].

Pellicciari et al. провели исследование, посвященное оценке эффективности ТМС у пациентов с большим депрессивным расстройством и изучению влияния ТМС на структуру сна [77]. В нем принимали участие 10 пациентов с терапевтически резистентной депрессией, которым последовательно проводилось 10 сеансов ежедневной двусторонней ТМС с низкочастотной стимуляцией (1 Гц) правой ДЛПФК и высокочастотной стимуляцией (10 Гц) левой ДЛПФК. Клинические и нейрофизиологические эффекты были оценены соответственно посредством шкалы Гамильтона и путем сравнения структуры сна и ночной ЭЭГ до и после процедур ТМС. Среди недостатков данного исследования необходимо отметить его открытый дизайн и отсутствие группы сравнения с имитационной ТМС, а также небольшой размер выборки и наличие сопутствующей лекарственной терапии. После курса ТМС не было обнаружено значимых изменений в макроструктуре сна, однако в микроструктуре было выявлено снижение альфа-активности во время REM-сна, что коррелировало с положительным терапевтическим эффектом. Не было выявлено существенного влияния на латентный период и продолжительность быстрого сна — параметры, изменение которых часто описывалось при сравнении пациентов с депрессией и здоровых людей [78]. Авторами исследования было высказано предположение, что указанные макроструктурные нарушения сна являются стабильной характеристикой депрессивного расстройства. Результаты других исследований также свидетельствуют, что некоторые параметры сна остаются неизменными даже после курса медикаментозной [26, 79, 80], нелекарственной [81] и комбинированной терапии депрессий [78].

Многие авторы связывают депрессию с пониженным метаболизмом левой префронтальной области коры больших полушарий, а также кортикальной гипоактивностью [82, 83]. В нескольких исследованиях сообщалось, что маркером этой дисрегуляции могло

служить усиление альфа-ритма, поскольку между его выраженностью и нейрональной активностью имеется обратная зависимость [84–88]. Это позволило Pellicciari et al. высказать предположение, что подавление альфа-ритма, наблюдаемое во время REM-сна в их исследовании, обусловлено увеличением возбудимости коры и кортикальной активности в левой префронтальной области под воздействием высокочастотной ТМС. Это также соотносится с работами других авторов [89, 90] и соответствует гипотезе о том, что ТМС изменяет и настраивает корковые осцилляторы, регулируя внутренние церебральные ритмы и восстанавливая нормальное функционирование мозга [91]. Аналогичное изменение альфа-ритма во время парадоксальной фазы отмечалось после депривации сна [92, 93]. В этой связи Pellicciari et al. предложили рассмотреть подавление альфа-ритма как биологический маркер ингибирующего воздействия на парадоксальный сон, подобно тому как дельта-активность представляет собой известный показатель гомеостаза медленного сна [94].

Заключение

Нарушения сна сопровождают многие психические расстройства, однако особенно явно они выражены при депрессиях. Отчетливую связь между сном и регуляцией настроения доказывает высокая эффективность при депрессиях депривации сна. В настоящее время основными нарушениями сна, сопровождающими депрессию, принято считать уменьшение продолжительности и процентной доли легкого и дельта-сна, увеличение продолжительности первого периода быстрого сна, сокращение латентного периода REM-сна и увеличение плотности REM-фазы. Эти аномалии сна, по всей видимости, связаны с той же патологией нервной системы, которая вызывает и депрессивную симптоматику. Дисфункция моноаминовой, гипоталамо-гипофизарной и нейротрофиновой систем наблюдается как при депрессии, так и при нарушениях сна [95]. Вероятно, регулирование фазы быстрого сна в значительной мере зависит от баланса между тормозящими и активирующими влияниями на парадоксальный сон норадреналина, серотонина и ацетилхолина. Дисбаланс этих нейромедиаторов при депрессии вызывает выраженные нарушения структуры сна. Кроме того, эти отклонения усиливаются, по всей видимости, из-за гиперактивности ГГАС, характерной для депрессии и оказывающей существенное влияние особенно на медленный сон. Помимо этого дефицит нейротрофинов, наблюдаемый при депрессии, возможно, обуславливает и сокращение продолжительности процесса S, вызывая уменьшение как медленного, так и общего времени сна. Тесная взаимосвязь между регуляцией сна и настроением делает полисомнографию полезной для понимания патофизиологии депрессий, однако эта методика мало используется в клинической практике. Более широкое применение полисомнографических исследований могло бы приблизить нас к пониманию патологического процесса, происходящего в мозге во время депрессии. Кроме того, возможно, это позволило бы выделить биологи-

ческие маркеры различных подтипов депрессии. Так, в настоящее время выделяют отличные друг от друга меланхолический и атипичный биотипы депрессии с различными фенотипическими проявлениями, патофизиологическими механизмами и профилями сна [96]. Исходя из вышесказанного можно предположить, что для различных биологических подтипов депрессии будут эффективны и разные терапевтические подходы, в том числе различающиеся по аппликации катушек, частоте и характеру импульсов методики ТМС.

Между тем, влияние на сон эффективного в отношении депрессии метода ТМС изучено мало. В исследованиях влияния цТМС на сон здоровых добровольцев отмечалось некоторое увеличение продолжительности медленного и сокращение продолжительности быстрого сна, что, однако, не было подтверждено в работе Graf et al. В исследовании, посвященном изучению эффективности ТМС в лечении бессонницы, было обнаружено увеличение эффективности и общего времени сна, а также уменьшение латентного периода сна и общего времени пробуждений. Известны лишь три работы, посвященных изучению влияния цТМС на сон у лиц с депрессией, при этом во всех работах представлены крайне не-

однозначные результаты. В одном из исследований вообще не было обнаружено значимого влияния ТМС на сон, в другом было выявлено локальное увеличение дельта-активности во II, III и IV стадиях сна в точке F3 только во время первой половины курса процедур, при этом не отмечалось выраженной связи между антидепрессивным эффектом ТМС и полисомнографическими изменениями. В третьем исследовании было выявлено коррелировавшее с положительным терапевтическим эффектом снижение альфа-активности во время REM-сна. Представленные исследования единичны, но и они имели, как правило, открытый дизайн, малую выборку и не сравнивались с плацебо. Кроме того, различались и сама методика проведения процедур, продолжительность курса, интенсивность стимуляции и пр., не говоря уже об отсутствии стандартизации в полисомнографических и электроэнцефалографических исследованиях. Этим, скорее всего, и объясняется противоречивость полученных результатов. Изучение влияния ТМС на расстройство сна при депрессиях представляется также перспективным в поиске биологических маркеров эффективности ТМС, которые позволят персонализировать его применение и тем самым повысить его эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Benca R.M., Obermeyer W.H., Thisted R.A. et al. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis // *Arch Gen Psychiatry*. – 1992. – Vol. 49, No. 8. – P. 651–668.
2. Gillin J.C., Sitaram N., Wehr T. et al. Sleep and affective illness // Post R.M., Ballenger J.C., eds. *Neurobiology of Mood Disorders*. – Baltimore (MD): Williams & Wilkins, 1984. – P. 157–189.
3. Reynolds C.F., Kupfer D.J. Sleep research in affective illness: State of the art circa 1987 // *Sleep*. – 1987. – Vol. 10, No. 3. – P. 199–215.
4. Buysse D.J. Psychiatric disorders associated with disturbed sleep and circadian rhythm // Available at: www.webscience.org/sleepandhealth/buysse.html [accessed: 12.09.2006].
5. Rodin J., McAvay G., Timko C. A longitudinal study of depressed mood and sleep disturbances in elderly adults // *J Gerontol.* – 1988. – Vol. 43, No. 2. – P. 45–53.
6. Staner L., Luthringer R., Le Bon O. Sleep disturbances in affective disorders // Pandi-Perumal S.R., Monti J.M., eds. *Clinical Pharmacology of Sleep*. – Basel: Birkhauser Verlag, 2006. – P. 101–124.
7. Ohayon M.M., Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders // *J. Psychiatr. Res.* – 2003. – Vol. 37, No. 1 – P. 9–15.
8. Breslau N., Roth T., Rosenthal L., Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults // *Biol Psychiatry*. – 1996. – Vol. 39, No. 6. – P. 411–418.
9. Knowles J.B., MacLean A.W., Cairns J. Definitions of REM latency: Some comparisons with particular reference to depression // *Biol Psychiatry*. – 1982. – Vol. 17, No. 9. – P. 993–1002.
10. Lauer C.J., Riemann D., Wiegand M. et al. From early to late adulthood. Changes in EEG sleep of depressed patients and healthy volunteers // *Biol Psychiatry*. – 1991. – Vol. 29, No. 10. – P. 979–993.
11. Lauer C.J., Schreiber W., Holsboer F. et al. In quest of identifying vulnerability markers for psychiatric disorders by all-night polysomnography // *Arch Gen Psychiatry*. – 1995. – Vol. 52, No. 2. – P. 145–153.
12. Wichniak A., Riemann D., Kiemen A. et al. Comparison between eye movement latency and REM sleep parameters in major depression // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neuroscience*. – 2000. – Vol. 250, No. 1. – P. 48–52.
13. Giles D.E., Kupfer D.J., Roffwarg H.P. et al. Polysomnographic parameters in first-degree relatives of unipolar probands // *Psychiatry Res.* – 1989. – Vol. 27, No. 2. – P. 127–136.
14. Foster F.G., Coble P., McPartland R.J. Rapid eye movement sleep density. An objective indicator in severe medical-depressive syndromes // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1976. – Vol. 33, No. 9. – P. 1119–1123.
15. Douglass A.B., Benson K., Hill E.M. et al. Markovian analysis of phasic measures of REM sleep in normal, depressed, and schizophrenic subjects // *Biol. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 31, No. 6. – P. 542–559.

16. Janowsky D.S., Risch S.C., Gillin J.C. Adrenergic-cholinergic balance and the treatment of affective disorders // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 1983. – Vol. 7, Iss. 2-3. – P. 297-307.
17. McCarley R.W. REM sleep and depression: Common neurobiological control mechanisms // *Am J Psychol*. – 1982. – Vol. 139, No. 5. – P. 565-570.
18. Kupfer D.J. REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease // *Biol Psychiatry*. – 1976. – Vol. 11, No. 2. – P. 159-174.
19. Pace-Schott E.F., Hobson J.A. The neurobiology of sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks // *Nat Rev Neurosci*. – 2002. – Vol. 3, No. 8. – P. 591-605.
20. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Increased activation of anterior paralimbic and executive cortex from waking to rapid eye movement sleep in depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61, No. 7. – P. 695-702.
21. Bhatti T., Gillin J.C., Seifritz E. et al. Effects of a tryptophan-free amino acid drink challenge on normal human sleep electroencephalogram and mood // *Biol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43, No. 1. – P. 52-59.
22. Sitaram N., Mendelson W.B., Wyatt R.J. et al. The time-dependent induction of REM sleep and arousal by physostigmine infusion during normal human sleep // *Brain Res*. – 1977. – Vol. 122, No. 3. – P. 562-567.
23. Sitaram N., Nurnberger J.I., Gershon E.S. et al. Cholinergic regulation of mood and REM sleep: Potential model and marker of vulnerability to affective disorder // *Am J Psychiatry*. – 1982. – Vol. 139, No. 5. – P. 571-576.
24. Lauer C.J., Modell S., Schreiber W. et al. Prediction of the development of a first major depressive episode with a rapid eye movement sleep induction test using the cholinergic agonist RS 86 // *J Clin Psychopharmacol*. – 2004. – Vol. 24, No. 3. – P. 356-357.
25. Staner L., Luthringer R., Macher J.-P. Effects of antidepressant drugs on sleep EEG in patients with Major Depression // *CNS Drugs*. – 1999. – Vol. 11, No. 1. – P. 49-60.
26. Kupfer D.J., Ehlers C.L., Frank E., Grochocinski V.J., McEachran A.B., Buhari A. Persistent effects of antidepressants: EEG sleep studies in depressed patients during maintenance treatment // *Biol Psychiatry*. – 1994. – Vol. 34, No. 10. – P. 781-793.
27. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression // *Sleep Med Rev*. – 2002. – Vol. 6, No. 5. – P. 341-351.
28. Baghai T.C., Möller H.J., Rupprecht R. Recent progress in pharmacological and nonpharmacological treatment options for major depression // *Curr Pharm Des*. – 2006. – Vol. 12, No. 4. – P. 503-515.
29. 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.
30. Gold P.W., Chrousos G.P. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs. low CRH/NE states // *Mol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 7, No. 3. – P. 254-275.
31. Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J. et al. Neurobiology of depression // *Neuron*. – 2002. – Vol. 34, No. 1. – P. 13-25.
32. van Reeth O., Weibel L., Spiegel K. et al. Interactions between stress and sleep: From basic research to clinical situations // *Sleep Med Rev*. – 2000. – Vol. 4, No. 2. – P. 201-219.
33. Germain A., Nofzinger E.A., Kupfer D.J. et al. Neurobiology of non-REM sleep in depression: Further evidence for hypofrontality and thalamic dysregulation // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, No. 10. – P. 1856-1863.
34. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Alterations in regional cerebral glucose metabolism across waking and non-rapid eye movement sleep in depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62, No. 4. – P. 387-396.
35. Hubain P.P., Staner L., Dramaix M. et al. The dexamethasone suppression test and sleep electroencephalogram in nonbipolar major depressed inpatients: A multivariate analysis // *Biol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43, No. 3. – P. 220-229.
36. Oei T.I. The dexamethasone suppression test as a variable in clinical diagnosis and research: A review // *J R Soc Med*. – 1988. – Vol. 81, No. 1. – P. 31-33.
37. Delgado P.L. Neurobiological basis of depression // *Advances in Biological Psychiatry*. – 1995. – Vol. 1. – P. 161-214.
38. Friess E., Wiedemann K., Steiger, A. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and sleep in man // *Adv Neuroimmunol*. – 1995. – Vol. 5, No. 2. – P. 111-125.
39. Held K., Künzel H., Ising M. et al. Treatment with the CRH1-receptor-antagonist R121919 improves sleep-EEG in patients with depression // *J Psychiatr Res*. – 2004. – Vol. 38, No. 2. – P. 129-136.
40. Vgontzas A.N., Mastorakos G., Bixler E.O. et al. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: Potential clinical applications // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 1999. – Vol. 51, No. 2. – P. 205-215.
41. Wolkowitz O.M., Reus V.I. Neurotransmitters, neurosteroids and neurotrophins: New models of the pathophysiology and treatment of depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 4, No. 3. – P. 98-102.
42. Vaidya V.A., Duman R.S. Depression – emerging insights from neurobiology // *Br Med Bull*. – 2001. – Vol. 57. – P. 61-79.
43. Karege F., Perret G., Bondolfi G. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients // *Psychiatry Res*. – 2002. – Vol. 109, No. 2. – P. 143-148.
16. Janowsky D.S., Risch S.C., Gillin J.C. Adrenergic-cholinergic balance and the treatment of affective disorders // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 1983. – Vol. 7, Iss. 2-3. – P. 297-307.
17. McCarley R.W. REM sleep and depression: Common neurobiological control mechanisms // *Am J Psychol*. – 1982. – Vol. 139, No. 5. – P. 565-570.
18. Kupfer D.J. REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease // *Biol Psychiatry*. – 1976. – Vol. 11, No. 2. – P. 159-174.
19. Pace-Schott E.F., Hobson J.A. The neurobiology of sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks // *Nat Rev Neurosci*. – 2002. – Vol. 3, No. 8. – P. 591-605.
20. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Increased activation of anterior paralimbic and executive cortex from waking to rapid eye movement sleep in depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61, No. 7. – P. 695-702.
21. Bhatti T., Gillin J.C., Seifritz E. et al. Effects of a tryptophan-free amino acid drink challenge on normal human sleep electroencephalogram and mood // *Biol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43, No. 1. – P. 52-59.
22. Sitaram N., Mendelson W.B., Wyatt R.J. et al. The time-dependent induction of REM sleep and arousal by physostigmine infusion during normal human sleep // *Brain Res*. – 1977. – Vol. 122, No. 3. – P. 562-567.
23. Sitaram N., Nurnberger J.I., Gershon E.S. et al. Cholinergic regulation of mood and REM sleep: Potential model and marker of vulnerability to affective disorder // *Am J Psychiatry*. – 1982. – Vol. 139, No. 5. – P. 571-576.
24. Lauer C.J., Modell S., Schreiber W. et al. Prediction of the development of a first major depressive episode with a rapid eye movement sleep induction test using the cholinergic agonist RS 86 // *J Clin Psychopharmacol*. – 2004. – Vol. 24, No. 3. – P. 356-357.
25. Staner L., Luthringer R., Macher J.-P. Effects of antidepressant drugs on sleep EEG in patients with Major Depression // *CNS Drugs*. – 1999. – Vol. 11, No. 1. – P. 49-60.
26. Kupfer D.J., Ehlers C.L., Frank E., Grochocinski V.J., McEachran A.B., Buhari A. Persistent effects of antidepressants: EEG sleep studies in depressed patients during maintenance treatment // *Biol Psychiatry*. – 1994. – Vol. 34, No. 10. – P. 781-793.
27. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression // *Sleep Med Rev*. – 2002. – Vol. 6, No. 5. – P. 341-351.
28. Baghai T.C., Möller H.J., Rupprecht R. Recent progress in pharmacological and nonpharmacological treatment options for major depression // *Curr Pharm Des*. – 2006. – Vol. 12, No. 4. – P. 503-515.
29. Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoj depressii (obzor) // *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2012. – Т. 112, № 11 (2). – С. 29-40.
30. Gold P.W., Chrousos G.P. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs. low CRH/NE states // *Mol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 7, No. 3. – P. 254-275.
31. Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J. et al. Neurobiology of depression // *Neuron*. – 2002. – Vol. 34, No. 1. – P. 13-25.
32. van Reeth O., Weibel L., Spiegel K. et al. Interactions between stress and sleep: From basic research to clinical situations // *Sleep Med Rev*. – 2000. – Vol. 4, No. 2. – P. 201-219.
33. Germain A., Nofzinger E.A., Kupfer D.J. et al. Neurobiology of non-REM sleep in depression: Further evidence for hypofrontality and thalamic dysregulation // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, No. 10. – P. 1856-1863.
34. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Alterations in regional cerebral glucose metabolism across waking and non-rapid eye movement sleep in depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62, No. 4. – P. 387-396.
35. Hubain P.P., Staner L., Dramaix M. et al. The dexamethasone suppression test and sleep electroencephalogram in nonbipolar major depressed inpatients: A multivariate analysis // *Biol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43, No. 3. – P. 220-229.
36. Oei T.I. The dexamethasone suppression test as a variable in clinical diagnosis and research: A review // *J R Soc Med*. – 1988. – Vol. 81, No. 1. – P. 31-33.
37. Delgado P.L. Neurobiological basis of depression // *Advances in Biological Psychiatry*. – 1995. – Vol. 1. – P. 161-214.
38. Friess E., Wiedemann K., Steiger, A. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and sleep in man // *Adv Neuroimmunol*. – 1995. – Vol. 5, No. 2. – P. 111-125.
39. Held K., Künzel H., Ising M. et al. Treatment with the CRH1-receptor-antagonist R121919 improves sleep-EEG in patients with depression // *J Psychiatr Res*. – 2004. – Vol. 38, No. 2. – P. 129-136.
40. Vgontzas A.N., Mastorakos G., Bixler E.O. et al. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: Potential clinical applications // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 1999. – Vol. 51, No. 2. – P. 205-215.
41. Wolkowitz O.M., Reus V.I. Neurotransmitters, neurosteroids and neurotrophins: New models of the pathophysiology and treatment of depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 4, No. 3. – P. 98-102.
42. Vaidya V.A., Duman R.S. Depression – emerging insights from neurobiology // *Br Med Bull*. – 2001. – Vol. 57. – P. 61-79.
43. Karege F., Perret G., Bondolfi G. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients // *Psychiatry Res*. – 2002. – Vol. 109, No. 2. – P. 143-148.

44. Lampe I.K., Hulshoff-Pol H.E., Janssen J. et al. Association of depression duration with reduction of global cerebral gray matter volume in female patients with recurrent major depressive disorder // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160, No. 11. – P. 2052–2054.
45. Borbély A.A., Wirz-Justice A. Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation // *Hum Neurobiol*. – 1982. – Vol. 1, No. 3. – P. 205–210.
46. Van Calker D., Biber K. The role of glial adenosine receptors in neural resilience and the neurobiology of mood disorders // *Neurochemistry Research*. – 2005. – Vol. 30, No. 10. – P. 1205–1217.
47. Basheer R., Halldner L., Alanko L. et al. Opposite changes in adenosine A1 and A2A receptor mRNA in the rat following sleep deprivation // *Neuroreport*. – 2001. – Vol. 12, No. 8. – P. 1577–1580.
48. Taishi P., Sanchez C., Wang Y. et al. Conditions that affect sleep alter the expression of molecules associated with synaptic plasticity // *Am J Physiol Regul Integr Comp. Physiol*. – 2001. – Vol. 281, No. 3. – P. 839–845.
49. Мосолов С.Н. Хронобиологическая модель развития аффективных расстройств // Хронобиологическая теория аффективных расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Аванпорт, 2014. – С. 8–52.
50. Мосолов С.Н. Хронобиологические аспекты нормотимического действия антиконвульсантов и солей лития (экспериментальное и клиническое полисомнографические исследования) // Вейн А.М., Мосолов С.Н. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – СПб., 1994. – С. 129–252.
51. Смудевич А.Б., Андрищенко А.В., Бескова Д.А. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (вальдоксан): результаты наблюдательного многоцентрового исследования «РИТМ» // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 4–11.
52. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Гордничев А.В. и др. Эффективность и переносимость агомелатина при депрессивных состояниях // Биологические методы терапии психических расстройств. Докладная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 387–437.
53. Riemann D., Berger M., Voderholzer U. Sleep and depression – results from psychobiological studies: An overview // *Biol Psychol*. – 2001. – Vol. 57, Iss. 1–3. – P. 67–103.
54. Зими́на С.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дневная динамика восприятия времени при заторможенной и тревожной депрессии у больных биполярным расстройством II типа // Журнал психиатрии и неврологии имени С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, вып. 12. – С. 36–42.
55. Antonijevic I. Depressive disorders – is it time to endorse different pathophysologies? // *Psychoneuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 31, No. 1. – P. 1–15.
56. Палин А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Атипичная депрессия: проблемы диагностики и терапии // Биологические методы терапии психических расстройств. Докладная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 338–364.
57. Antonijevic I. HPA axis and sleep: Identifying subtypes of major depression // *Stress*. – 2008. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 15–27.
58. Benson K.L., Zacone V.P. Rapid eye movement sleep eye movements in schizophrenia and depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50, No. 6. – P. 474–482.
59. Kaplan K.A., Harvey A.G. Hypersomnia across mood disorders: A review and synthesis // *Sleep Med Rev*. – 2009. – Vol. 13, No. 4. – P. 275–285.
60. Levitan R.D., Lesage A., Parikh S.V. et al. Reversed neurovegetative symptoms of depression: A community study of Ontario // *Am J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154, No. 7. – P. 934–940.
61. Li C., Wang S., Hirvonen J., Hsieh J., Bai Y., Hong C. et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 127, No. 1–3. – P. 219–229.
62. Berman R.M., Narasimhan M., Sanacora G., Miano A.P., Hoffman R.E., Hu S., Charney D.S., Boutros N.N. A Randomized Clinical Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depression // *Biological Psychiatry*. – 2000. – Vol. 47, No. 4. – P. 332–337.
63. Kozel F.A., George M.S. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression // *J Psychiatr Pract*. – 2002. – Vol. 8, No. 5. – P. 250–255.
64. Fitzgerald P.B., Benitez J., de Castella A., Daskalakis Z.J., Brown T.L., Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163, No. 1. – P. 88–94.
65. Ильин С.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции электросудорожной терапии при затяжных терапевтически резистентных депрессиях // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, вып. 2. – С. 73–80.
66. Cohrs S., Tergau F., Riech S., Kastner S., Paulus W., Ziemann U., Ruther E., Hajak G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep // *Neuroreport*. – 1998. – Vol. 9, No. 15. – P. 3439–3443.
67. Huber R., Esser S.K., Ferrarelli F., Massimini M., Peterson M.J., Tononi G. TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep // *PLoS One*. – 2007. – Vol. 2, No. 3. – e276.
44. Lampe I.K., Hulshoff-Pol H.E., Janssen J. et al. Association of depression duration with reduction of global cerebral gray matter volume in female patients with recurrent major depressive disorder // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160, No. 11. – P. 2052–2054.
45. Borbély A.A., Wirz-Justice A. Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation // *Hum Neurobiol*. – 1982. – Vol. 1, No. 3. – P. 205–210.
46. Van Calker D., Biber K. The role of glial adenosine receptors in neural resilience and the neurobiology of mood disorders // *Neurochemistry Research*. – 2005. – Vol. 30, No. 10. – P. 1205–1217.
47. Basheer R., Halldner L., Alanko L. et al. Opposite changes in adenosine A1 and A2A receptor mRNA in the rat following sleep deprivation // *Neuroreport*. – 2001. – Vol. 12, No. 8. – P. 1577–1580.
48. Taishi P., Sanchez C., Wang Y. et al. Conditions that affect sleep alter the expression of molecules associated with synaptic plasticity // *Am J Physiol Regul Integr Comp. Physiol*. – 2001. – Vol. 281, No. 3. – P. 839–845.
49. Mosolov S.N. Hronobiologicheskaya model' razvitiya affektivnykh rasstrojstv // Hronobiologicheskaya teoriya affektivnykh rasstrojstv / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Avaport, 2014. – S. 8–52.
50. Mosolov S.N. Hronobiologicheskie aspekty normotimicheskogo dejstviya antikonvulsantov i solej litiya (eksperimental'noe i klinicheskoe polisomnograficheskie issledovaniya) // Vejn A.M., Mosolov S.N. Antikonvulsanty v psichiatricheskoj i nevrolgicheskoj praktike. – Sankt-Peterburg, 1994. – S. 129–252.
51. Smulevich A.B., Andryushchenko A.V., Beskova D.A. Terapiya nepshoticheskikh depressij antidepressantom agomelatinom (val'doksan): rezul'taty nablyudatel'nogo mnogocentrovogo issledovaniya «RITM» // Psichiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2010. – T. 12, № 4. – S. 4–11.
52. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Gorodnichev A.V. i dr. Effektivnost' i perenosimost' agomelatina pri depressivnykh sostoyaniyakh // Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 387–437.
53. Riemann D., Berger M., Voderholzer U. Sleep and depression – results from psychobiological studies: An overview // *Biol Psychol*. – 2001. – Vol. 57, Iss. 1–3. – P. 67–103.
54. Zimina S.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Dnevnyaya dinamika vospriyatiya vremeni pri zatormozhennoj i trevozhnoj depressii u bol'nykh bipolyarnym rasstrojstvom II tipa // Zhurnal psichiatrii i nevrologii imeni S.S. Korsakova. – 2016. – T. 116, vyp. 12. – S. 36–42.
55. Antonijevic I. Depressive disorders – is it time to endorse different pathophysologies? // *Psychoneuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 31, No. 1. – P. 1–15.
56. Palin A.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Atipichnaya depressiya: problemy diagnostiki i terapii // Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 338–364.
57. Antonijevic I. HPA axis and sleep: Identifying subtypes of major depression // *Stress*. – 2008. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 15–27.
58. Benson K.L., Zacone V.P. Rapid eye movement sleep eye movements in schizophrenia and depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50, No. 6. – P. 474–482.
59. Kaplan K.A., Harvey A.G. Hypersomnia across mood disorders: A review and synthesis // *Sleep Med Rev*. – 2009. – Vol. 13, No. 4. – P. 275–285.
60. Levitan R.D., Lesage A., Parikh S.V. et al. Reversed neurovegetative symptoms of depression: A community study of Ontario // *Am J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154, No. 7. – P. 934–940.
61. Li C., Wang S., Hirvonen J., Hsieh J., Bai Y., Hong C. et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 127, No. 1–3. – P. 219–229.
62. Berman R.M., Narasimhan M., Sanacora G., Miano A.P., Hoffman R.E., Hu S., Charney D.S., Boutros N.N. A Randomized Clinical Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depression // *Biological Psychiatry*. – 2000. – Vol. 47, No. 4. – P. 332–337.
63. Kozel F.A., George M.S. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression // *J Psychiatr Pract*. – 2002. – Vol. 8, No. 5. – P. 250–255.
64. Fitzgerald P.B., Benitez J., de Castella A., Daskalakis Z.J., Brown T.L., Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163, No. 1. – P. 88–94.
65. Il'in S.A., Cukarzi E.E., Mosolov S.N. Srvnitel'naya effektivnost' i perenosimost' ciklicheskoj transkraniyal'noj magnitnoj stimulacii elektrosudorozhnoj terapii pri zatyazhnykh terapevticheski rezistentnykh depressiyakh // Social'naya i klinicheskaya psichiatriya. – 2008. – T. 18, vyp. 2. – S. 73–80.
66. Cohrs S., Tergau F., Riech S., Kastner S., Paulus W., Ziemann U., Ruther E., Hajak G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep // *Neuroreport*. – 1998. – Vol. 9, No. 15. – P. 3439–3443.
67. Huber R., Esser S.K., Ferrarelli F., Massimini M., Peterson M.J., Tononi G. TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep // *PLoS One*. – 2007. – Vol. 2, No. 3. – e276.

68. Massimini M., Ferrarelli F., Esser S.K., Riedner B.A., Huber R., Murphy M., Peterson M.J., Tononi G. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation // *Proc Natl Acad Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, No. 20. – P. 8496–8501.
69. Graf T., Engeler, J., Achermann, P., Mosimann, U.P., Noss, R., Fisch, H.U., Schlaepfer, T.E. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep // *Psychiatry Research.* – 2001. – Vol. 107, No. 1. – P. 1–9.
70. Mellinger G.D., Uhlenhuth E.H. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates // *Arch Gen Psychiatry.* – 1985. – Vol. 42, No. 3. – P. 225–232.
71. Sánchez-Escandón O., Arana-Lechuga, Y., Terán-Pérez G., Ruiz-Chow Á., Esqueda-Leon E., González-Robles R.O., Shkurovich-Bialik P., Collado-Corona M.Á., Velázquez-Moctezuma J. Transcranial magnetic stimulation improves sleep parameters in patients affected with insomnia associated to electroencephalographic abnormalities // *Neuroscience & Medicine.* – 2014. – Vol. 5. – P. 72–77.
72. Rosenberg P.B., Mehndiratta R.B., Mehndiratta Y.P., Wamer A., Rosse R.B., Balish M. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment of Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* – 2002. – Vol. 14, No. 3. – P. 270–276.
73. Lieberman J.A. Update on the Safety Considerations in the Management of Insomnia with Hypnotics: Incorporating Modified-Release Formulations into Primary Care // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 9, No. 1. – P. 25–31.
74. Rosenquist P.B., Krystal A., Heart K.L., Demitrack M.A., McCall W.V. Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): Sleep factor changes during treatment in patients with pharmacoresistant major depressive disorder // *Psychiatry Res.* – 2013. – Vol. 205, Iss. 1–2. – P. 67–73.
75. Saeki T., Nakamura M., Hirai N., Noda Y., Hayasaka S., Iwanari H. et al. Localized potentiation of sleep slow-wave activity induced by prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a major depressive episode // *Brain Stimul.* – 2012. – Vol. 6, No. 3. – P. 390–396.
76. Bastien C.H., LeBlanc M., Carrier J., Morin C.M. Sleep EEG power spectra, insomnia, and chronic use of benzodiazepines // *Sleep.* – 2003. – Vol. 26, No. 3. – P. 313–317.
77. Pellicciari M.C., Cordone S., Marzano C., Bignotti S., Gazzoli A., Miniussi C., De Gennaro L. Dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with major depression locally affects alpha power of REM sleep // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 433.
78. Giles D.E., Jarrett R.B., Rush A.J., Biggs M.M., Roffwarg H.P. Prospective assessment of electroencephalographic sleep in remitted major depression // *Psychiatry Res.* – 1993. – Vol. 46, Iss. 3. – P. 269–284.
79. Steiger A., von Bardeleben U., Herth T., Holsboer F. Sleep EEG and nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in male patients with endogenous depression before treatment and after recovery // *J Affect Disord.* – 1989. – Vol. 16. – P. 189–195.
80. Murck H., Nickel T., Kunzel H., Antonijevic I.A., Schill J., Zobel A. et al. State markers of depression in sleep EEG: dependency on drug and gender in patients treated with tianeptine or paroxetine // *Neuropsychopharmacology.* – 2003. – Vol. 28. – P. 348–358.
81. Thase M.E., Howland R.H., Friedman E.S. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, No. 5. – P. 5–15.
82. Drevets W.C. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression // *Prog Brain Res.* – 2000. – Vol. 126. – P. 413–431.
83. Koenigs M., Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex // *Behav Brain Res.* – 2009. – Vol. 201. – P. 239–243.
84. Henriques J.B., Davidson R.J. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects // *J Abnorm Psychol.* – 1990. – Vol. 99, No. 1. – P. 22–31.
85. Henriques J.B., Davidson R.J. Left frontal hypoactivation in depression // *J Abnorm Psychol.* – 1991. – Vol. 100, No. 4. – P. 535–545.
86. Pollock V.E., Schneider L.S. Quantitative, waking EEG research on depression // *Biol Psychiatry.* – 1990. – Vol. 27. – P. 757–780.
87. Ricardo-Garcell J., Gonzalez-Olvera J.J., Miranda E., Harmony T., Reyes E., Almeida L. et al. EEG sources in a group of patients with major depressive disorders // *Int J Psychophysiol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 70–74.
88. Kemp A.H., Griffiths K., Felmingham K.L., Shankman S.A., Drinkenburg W., Arns M. et al. Disorder specificity despite comorbidity: resting EEG alpha asymmetry in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder // *Biol Psychol.* – 2010. – Vol. 85. – P. 350–354.
89. Fitzgerald P.B., Brown T.L., Daskalakis Z.J. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2002. – Vol. 105. – P. 324–340.
90. Hallett M., Rothwell J. Milestones in clinical neurophysiology // *Mov Disord.* – 2011. – Vol. 26, No. 6. – P. 958–967.
91. Leuchter A.F., Cook I.A., Jin Y., Phillips B. The relationship between brain oscillatory activity and therapeutic effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 37.
92. Roth C., Achermann P., Borbely A.A. Alpha activity in the human REM sleep EEG: topography and effect of REM sleep deprivation // *Clin Neurophysiol.* – 1999. – Vol. 110. – P. 632–635.
68. Massimini M., Ferrarelli F., Esser S.K., Riedner B.A., Huber R., Murphy M., Peterson M.J., Tononi G. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation // *Proc Natl Acad Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, No. 20. – P. 8496–8501.
69. Graf T., Engeler, J., Achermann, P., Mosimann, U.P., Noss, R., Fisch, H.U., Schlaepfer, T.E. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep // *Psychiatry Research.* – 2001. – Vol. 107, No. 1. – P. 1–9.
70. Mellinger G.D., Uhlenhuth E.H. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates // *Arch Gen Psychiatry.* – 1985. – Vol. 42, No. 3. – P. 225–232.
71. Sánchez-Escandón O., Arana-Lechuga, Y., Terán-Pérez G., Ruiz-Chow Á., Esqueda-Leon E., González-Robles R.O., Shkurovich-Bialik P., Collado-Corona M.Á., Velázquez-Moctezuma J. Transcranial magnetic stimulation improves sleep parameters in patients affected with insomnia associated to electroencephalographic abnormalities // *Neuroscience & Medicine.* – 2014. – Vol. 5. – P. 72–77.
72. Rosenberg P.B., Mehndiratta R.B., Mehndiratta Y.P., Wamer A., Rosse R.B., Balish M. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment of Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* – 2002. – Vol. 14, No. 3. – P. 270–276.
73. Lieberman J.A. Update on the Safety Considerations in the Management of Insomnia with Hypnotics: Incorporating Modified-Release Formulations into Primary Care // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 9, No. 1. – P. 25–31.
74. Rosenquist P.B., Krystal A., Heart K.L., Demitrack M.A., McCall W.V. Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): Sleep factor changes during treatment in patients with pharmacoresistant major depressive disorder // *Psychiatry Res.* – 2013. – Vol. 205, Iss. 1–2. – P. 67–73.
75. Saeki T., Nakamura M., Hirai N., Noda Y., Hayasaka S., Iwanari H. et al. Localized potentiation of sleep slow-wave activity induced by prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a major depressive episode // *Brain Stimul.* – 2012. – Vol. 6, No. 3. – P. 390–396.
76. Bastien C.H., LeBlanc M., Carrier J., Morin C.M. Sleep EEG power spectra, insomnia, and chronic use of benzodiazepines // *Sleep.* – 2003. – Vol. 26, No. 3. – P. 313–317.
77. Pellicciari M.C., Cordone S., Marzano C., Bignotti S., Gazzoli A., Miniussi C., De Gennaro L. Dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with major depression locally affects alpha power of REM sleep // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 433.
78. Giles D.E., Jarrett R.B., Rush A.J., Biggs M.M., Roffwarg H.P. Prospective assessment of electroencephalographic sleep in remitted major depression // *Psychiatry Res.* – 1993. – Vol. 46, Iss. 3. – P. 269–284.
79. Steiger A., von Bardeleben U., Herth T., Holsboer F. Sleep EEG and nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in male patients with endogenous depression before treatment and after recovery // *J Affect Disord.* – 1989. – Vol. 16. – P. 189–195.
80. Murck H., Nickel T., Kunzel H., Antonijevic I.A., Schill J., Zobel A. et al. State markers of depression in sleep EEG: dependency on drug and gender in patients treated with tianeptine or paroxetine // *Neuropsychopharmacology.* – 2003. – Vol. 28. – P. 348–358.
81. Thase M.E., Howland R.H., Friedman E.S. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, No. 5. – P. 5–15.
82. Drevets W.C. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression // *Prog Brain Res.* – 2000. – Vol. 126. – P. 413–431.
83. Koenigs M., Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex // *Behav Brain Res.* – 2009. – Vol. 201. – P. 239–243.
84. Henriques J.B., Davidson R.J. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects // *J Abnorm Psychol.* – 1990. – Vol. 99, No. 1. – P. 22–31.
85. Henriques J.B., Davidson R.J. Left frontal hypoactivation in depression // *J Abnorm Psychol.* – 1991. – Vol. 100, No. 4. – P. 535–545.
86. Pollock V.E., Schneider L.S. Quantitative, waking EEG research on depression // *Biol Psychiatry.* – 1990. – Vol. 27. – P. 757–780.
87. Ricardo-Garcell J., Gonzalez-Olvera J.J., Miranda E., Harmony T., Reyes E., Almeida L. et al. EEG sources in a group of patients with major depressive disorders // *Int J Psychophysiol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 70–74.
88. Kemp A.H., Griffiths K., Felmingham K.L., Shankman S.A., Drinkenburg W., Arns M. et al. Disorder specificity despite comorbidity: resting EEG alpha asymmetry in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder // *Biol Psychol.* – 2010. – Vol. 85. – P. 350–354.
89. Fitzgerald P.B., Brown T.L., Daskalakis Z.J. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2002. – Vol. 105. – P. 324–340.
90. Hallett M., Rothwell J. Milestones in clinical neurophysiology // *Mov Disord.* – 2011. – Vol. 26, No. 6. – P. 958–967.
91. Leuchter A.F., Cook I.A., Jin Y., Phillips B. The relationship between brain oscillatory activity and therapeutic effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 37.
92. Roth C., Achermann P., Borbely A.A. Alpha activity in the human REM sleep EEG: topography and effect of REM sleep deprivation // *Clin Neurophysiol.* – 1999. – Vol. 110. – P. 632–635.

93. Marzano C., Ferrara M., Curcio G., De Gennaro L. The effects of sleep deprivation in humans: topographical electroencephalogram changes in non-rapid eye movement (NREM) sleep versus REM sleep // J Sleep Res. – 2010. – Vol. 19, No. 2. – P. 260–268.
94. Tononi G., Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis // Sleep Med. Rev. – 2006. – Vol. 10, No. 1. – P. 49–62.
93. Marzano C., Ferrara M., Curcio G., De Gennaro L. The effects of sleep deprivation in humans: topographical electroencephalogram changes in non-rapid eye movement (NREM) sleep versus REM sleep // J Sleep Res. – 2010. – Vol. 19, No. 2. – P. 260–268.
94. Tononi G., Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis // Sleep Med. Rev. – 2006. – Vol. 10, No. 1. – P. 49–62.

Sleep Disorders as a Possible Biological Marker of Depression and the Effectiveness of its Therapy by Transcranial Magnetic Stimulation

A.G. Manasevich, E.E. Tsukarzi, S.N. Mosolov

Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

The lack of objective methods for diagnosis of depressive states, as well as deficiency of reliable indicators of the effectiveness of antidepressant therapy and the quality of remission, dictates the certain need to search for neurobiological markers. Examination about the participation of sleep disorders in affective pathology could be useful in this problem. In this article the main sleep disorders in depression were described, their polysomnographic characteristics were provided, probable general pathophysiological mechanisms of the onset of sleep disorders and depressive symptoms were analyzed. Furthermore, an attempt to classify depression based on various neurobiological characteristics, including sleep profiles was made. Additionally, a research review of the effects of transcranial magnetic stimulation (TMS) on sleep in healthy volunteers, in people with insomnia, and in patients with depression was provided. Further study of TMS-effect on the sleep profile during depression could be a promising method in the search for biological markers. That would allow to personalize it and thereby improve its' effectiveness.

KEY WORDS: depression, sleep disorders, chronobiology, polysomnography, biotypes of depression, transcranial magnetic stimulation

CONTACT: dr.manasevich@gmail.com

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					

Сравнительная характеристика терапевтического действия разных доз анксиолитика фабомотизола у больных с тревожными расстройствами

Г.Г. Незнамов, М.В. Метлина, О.А. Дорофеева

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

В экспериментальных исследованиях установлено, что фармакологическое действие селективного анксиолитика фабомотизола, производного бензимидазола, реализуется на различных моделях тревожных состояний в широком диапазоне доз – от 0,5 до 10,0 мг/кг.

Цель исследования – сравнительная характеристика особенностей терапевтического действия и эффективности в клинических условиях разных доз фабомотизола у больных с тревожными расстройствами.

Материал и методы. Обследованы 120 больных (42 мужчины и 78 женщин), из них 40 – с генерализованным тревожным (ГТР, F41.1 по МКБ-10), 40 – с тревожно-фобическим (ТФР, F40.0) и 40 – с тревожно-ипохондрическим (ТИР, F45.2) расстройствами при 14-дневной терапии фабомотизолом. Препарат применялся в суточной дозе 30 мг у 90 больных и 60 мг – у 30 больных. Использовались шкалы: оценки выраженности симптоматики (ШОВС) (Ю.А. Александровский и соавт., 1984), оценки тревоги Гамильтона (HARS), субъективной оценки астении (MFI-20), визуально-аналоговая шкала астении (ВАШ-А) и общего клинического впечатления (CGI).

Результаты и заключение. Выявлено наличие у анксиолитика фабомотизола, применяемого в дозах 30 и 60 мг, дозозависимых характеристик терапевтического действия и эффективности. Установлено более быстрое развитие действия препарата у больных с тревожными расстройствами при его применении в дозе 30 мг по сравнению с дозой 60 мг. Отмечены более высокие терапевтические результаты при использовании фабомотизола в дозе 30 мг при относительно простых по структуре тревожных расстройствах (ГТР) и отсутствие принципиальных различий в терапевтической эффективности разных доз препарата (30 и 60 мг) у больных с ТФР и ТИР. Показано, что увеличение дозы фабомотизола в клинических условиях в пределах исследованного диапазона, регламентированного инструкцией по применению препарата, не сопровождается усилением анксиолитического эффекта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тревожные расстройства, психотерапия, анксиолитик, фабомотизол, эффективные дозы препарата

КОНТАКТ: neznamovpharm@mail.ru

Введение

В настоящее время для терапии тревожных расстройств, объединенных в соответствии с классификацией МКБ-10 в разделе «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства», применяются психотропные препараты различных групп, включающие антидепрессанты, транквилизаторы, атипичные антипсихотики, антиконвульсанты, β -блокаторы и др. [1, 2].

Одним из важных направлений психофармакотерапии больных с тревожными расстройствами остается использование анксиолитиков с различными спектральными характеристиками – от бензодиазепинов, обладающих всем характерным для них спектром активности в виде сочетания анксиолитического эффекта с седативным, гипнотическим, противосудорожным, вегетонормализующим, миорелаксантным, амнестическим, до современных атипичных препаратов нового поколения, в которых анксиолитическое действие сочетается со стимулирующим компонентом при отсутствии гипноседативных проявлений и негативного влияния на психофизиологические показатели (внимание, память, скорость реакций и др.) [3, 4]. В клинической практике наблюдается смещение в сторону более активного использования новых современных анксиолитиков у больных с тревожными расстройствами [5]. Вероятно, это обусловлено более адекватным и дифференцированным использованием анксиолитиков в зависимости от психопатологической струк-

туры и других клинических особенностей тревожных нарушений. При этом накапливается все больше клинического опыта и результатов целенаправленных исследований, подтверждающих сформулированную Л. Мехилане в 1986 г. концепцию об ограниченности терапевтических возможностей транквилизаторов и обоснованности их эффективного применения только при достаточно простой структуре тревожных проявлений [6]. Снижение терапевтической эффективности анксиолитических средств при усложнении тревожных расстройств за счет присоединения фобий, obsessions, сенестопатий, конверсионной и другой симптоматики более глубоких регистров определяет необходимость включения в терапевтический комплекс нейрорептиков, антидепрессантов и иных препаратов [3, 7, 8]. Выявляемая в клинических условиях терапевтическая недостаточность применяемых для лечения больных с тревожными расстройствами анксиолитических препаратов с эффективностью, не превышающей, как правило, 60–70 %, также может быть обусловлена множественностью механизмов регуляции тревоги [9, 10].

Одним из современных достижений в разработке принципиально новых анксиолитических лекарственных средств является создание селективного анксиолитика, производного бензимидазола – фабомотизола (Афобазол®), являющегося в настоящее время лидером фармацевтического рынка России среди препаратов указанного типа действия. Оригинальный механизм его действия связан со способностью восстанавливать стрессиндуцированное падение свя-

Материал и методы

зывающей способности бензодиазепинового участка ГАМК_A-рецептора, взаимодействием с σ 1-, мелатониновыми МТ1- и МТ2-рецепторами и регуляторным участком моноаминоксидазы MAO типа А [11]. В доклинических исследованиях фабомотизола установлено, что он является нетоксичным соединением и его анксиолитическое действие на различных моделях тревожных состояний реализуется в дозах от 0,5 до 10,0 мг/кг [12]. В спектре фармакологической активности фабомотизола анксиолитическое действие сочетается со стимулирующим компонентом без седативных и миорелаксантных эффектов, препарат также обладает вегетостабилизирующими, нейропротекторными, кардиопротекторными свойствами [13].

Определение в клинических условиях оптимальных терапевтических доз психотропных препаратов – важная для практического применения проблема их клинико-фармакологической характеристики. Особенно остро это касается препаратов, отдельные компоненты фармакологической активности которых реализуются в разных дозах, как это имеет место у бензодиазепинов, антипсихотиков, антидепрессантов и других средств, обладающих наряду с основными эффектами дополнительными (седативным, гипнотическим, психостимулирующим, экстрапирамидным и др.). Это также важно для препаратов, проявляющих свое действие в широком диапазоне доз, поскольку их терапевтически эффективные уровни могут различаться при психопатологически различных состояниях. В регистрационных исследованиях фабомотизола установлено, что у больных с тревожными и тревожно-астеническими расстройствами терапевтически эффективной является доза препарата 30 мг/сут [14]. В последующих исследованиях фабомотизол применялся в дозах от 15 до 60 мг/сут [15, 16]. Однако специального целенаправленного сравнительного изучения эффективности разных доз препарата в условиях его клинического применения не проводилось.

В настоящей работе представлены результаты сравнительной характеристики особенностей терапевтического действия и эффективности разных доз (30 и 60 мг/сут) фабомотизола у больных с разными по структуре тревожными нарушениями.

Изучение действия разных доз фабомотизола проведено у 120 больных тревожными расстройствами разной структуры в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $34,2 \pm 8,94$ года, 42 мужчины и 78 женщин). В исследование включены больные с генерализованным тревожным (ГТР), F41.1 по МКБ-10 (40 человек), тревожно-фобическим (ТФР), F40.01 (40 человек) и тревожно-ипохондрическим расстройством (ТИР), F45.2 (40 человек) без текущей соматической и неврологической патологии в стадии обострения, алкогольной или наркотической зависимости. Не включались беременные и женщины в периоде грудного вскармливания, а также лица с предшествующим приемом психотропных препаратов менее 7 дней до начала исследования. 64 пациента имели предшествующий опыт психофармакотерапии, из них 44 человека ранее принимали препараты растительного происхождения, а 20 человек – психотропные средства.

Исследование осуществлялось по стандартизованному алгоритму, включавшему отмену ранее проводимой терапии у больных, которые ее получали, 7-дневный период обследования и скрининга и терапию фабомотизолом в течение 14 дней.

В соответствии с целью и задачами работы, 14-дневного периода для сравнительной оценки действия разных доз препарата было достаточно, так как в клинических условиях за этот период основные проявления терапевтического действия анксиолитиков реализуются достаточно полно [3, 16].

Фабомотизол назначался больным в суточных дозах 30 и 60 мг, распределенных на 3 приема в течение дня. У 90 больных фабомотизол применялся в дозе 30 мг/сут и у 30 – в дозе 60 мг/сут. Включение больных в группы, получавшие разные дозы препарата, осуществлялось по случайному принципу. Контрольными периодами оценки состояния являлись фон (до начала терапии), 7-й и 14-й дни приема препарата.

Характеристика исследованных больных приведена в табл. 1.

У больных ГТР в клинической картине преобладали проявления тревоги и эмоционального

Таблица 1. Краткая характеристика исследованных больных

Показатель		Исследованные группы больных					
		Фабомотизол 30 мг/сут (n = 90)			Фабомотизол 60 мг/сут (n = 30)		
		ГТР (n = 30)	ТФР (n = 30)	ТИР (n = 30)	ГТР (n = 10)	ТФР (n = 10)	ТИР (n = 10)
Пол	Мужчины	5 (17 %)	17 (57 %)	15 (50 %)	1 (10 %)	2 (20 %)	2 (20 %)
	Женщины	25 (83 %)	13 (43 %)	15 (50 %)	9 (90 %)	8 (80 %)	8 (80 %)
Средний возраст (годы)*		35,6 ± 9,9	32,5 ± 8,5	35,1 ± 9,6	33,7 ± 10,4	33,2 ± 8,3	34,8 ± 9,6
Длительность заболевания (месяцы)*		32,5 ± 34,2	74,0 ± 75,1	74,9 ± 49,9	38,4 ± 42,5	79,4 ± 60,4	69,4 ± 73,8
Длительность настоящего состояния (месяцы)*		4,6 ± 3,8	5,9 ± 5,7	8,4 ± 7,7	4,9 ± 2,9	6,5 ± 10,9	8,1 ± 10,9

* Данные представлены в виде средних значений ± среднее квадратичное отклонение (M ± SD).

напряжения, сочетающиеся с раздражительностью, астеническими расстройствами в виде повышенной утомляемости и истощаемости, нарушениями сна и соматовегетативными расстройствами. У больных с ТФР основными в клинической картине наряду с аффектом тревоги проявлялись обсессивно-фобические нарушения в виде преобладающих нозофобий, агорафобии, танатофобии, сочетающихся с разной степенью выраженности вегетативными, в том числе пароксизмальными расстройствами. При ТИР в состоянии больных на первом плане в клинической картине отмечались навязчивые страхи ипохондрического содержания, сенестопатии и алгии с рефлексией, постоянной интроспекцией, ипохондрической активностью.

Для количественной характеристики терапевтической динамики состояния больных использовалась шкала оценки выраженности симптоматики (ШОВС), основанная на Унифицированной системе оценки клинко-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами [17]. При оценке конкретных клинко-фармакологических эффектов препарата использовался принцип группировки их симптомов, отражающих: тревожные расстройства, – анксиолитическое действие (тревога, повышенная раздражительность, аффективная лабильность); расстройства настроения – «антидепрессивное» действие (пониженное настроение, суточные колебания, локализованные витальные нарушения); показатели психической активности – антиастеническое действие (повышенная истощаемость, апатичность, психомоторная заторможенность); расстройства сна – «гипнотическое» действие, (расстройства засыпания, нарушение глубины и длительности ночного сна); уровень бодрствования – седативное или стимулирующее действие (дневная сонливость); невротические расстройства – «антиневротическое» действие (идеаторные навязчивости, сенестопатии, фобические расстройства и сверхценные образования); вегетативные расстройства – вегетотропное действие (потливость, тахикардия, лабильность вазомоторов).

Для оценки проявлений тревоги и астении дополнительно использовали шкалы: оценки тревоги Гамильтона (HARS), субъективной оценки астении (MFI-20), визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А).

Для оценки эффективности терапии применялась шкала общего клинического впечатления (CGI).

Проводился статистический анализ данных с использованием непараметрических критериев Манна – Уитни, Вилкоксона, χ -квадрат и дисперсионного анализа ANOVA с помощью программ Microsoft Excel 2016, IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc. Chicago, USA).

Результаты

Анализ терапевтической динамики показателей психического состояния больных с тревожными расстройствами свидетельствует об имеющихся различиях действия фабомотизола в суточных дозах 30 и 60 мг (табл. 2). Вне зависимости от синдромальной

структуры тревожных нарушений выявлялось преимущество препарата в дозе 30 мг по сравнению с дозой 60 мг по скорости достижения значимой редукции симптоматики, преимущественно пониженного настроения, астенических нарушений, уровня бодрствования, расстройств сна, сложных невротических и соматовегетативных расстройств (см. табл. 2). При этом наиболее выраженные терапевтические сдвиги психопатологической симптоматики наблюдаются при применении фабомотизола у больных ГТР. Имелись различия в редукции расстройств у больных ГТР в зависимости от дозы фабомотизола. На 14-й день терапии количественные значения отдельных показателей и суммарной выраженности симптоматики были меньшими у получавших препарат в дозе 30 мг по сравнению с получавшими 60 мг (суммарный балл выраженности симптоматики при завершении терапии составлял соответственно $0,40 \pm 0,16$ и $0,60 \pm 0,28$, $p \leq 0,05$). У больных ТФР и ТИР, получавших разные дозы препарата, к завершению терапии достигаемая редукция отдельных расстройств и состояний в целом практически не различалась. Показатели суммарного балла выраженности симптоматики к 14-му дню терапии у них не выявляли достоверных различий (соответственно при ТФР $0,72 \pm 0,4$ и $0,8 \pm 0,47$; при ТИР $1,0 \pm 0,5$ и $1,0 \pm 0,5$, при $p > 0,05$). Следовательно, к 14-му дню применения фабомотизола по показателям выраженности регистрируемых у больных ГТР психопатологических расстройств выявлялись преимущества его терапевтического действия в дозе 30 мг/сут по сравнению с применяемым в дозе 60 мг/сут.

Целенаправленный анализ терапевтических изменений показателей тревоги и астении, являющихся основными компонентами «терапевтической мишени» действия фабомотизола [16], оцениваемого с использованием методик HARS, ВАШ-А и MFI-20, показал сопоставимость действия разных доз препарата при ГТР и ТИР. У больных ТФР действие разных доз фабомотизола являлось статистически сопоставимым по влиянию на тревогу и было менее значимо по динамике астении при дозе препарата 60 мг. Однако, оценивая эти данные, следует отметить, что по средним значениям показателей тревоги и астении, достигаемым к 14-му дню терапии, у больных ГТР и по большинству параметров у больных ТФР и ТИР они имели тенденцию к большей выраженности при применении препарата в дозе 60 мг, чем в дозе 30 мг (табл. 3), что может свидетельствовать об определенных терапевтических преимуществах у исследованных больных «малых» доз фабомотизола.

На рисунке приведены данные о редукции психопатологических расстройств у больных с тревожными расстройствами разной структуры, получавших препарат в дозе 30 и 60 мг, в нормированных по фону показателях, позволяющие провести сравнительный анализ, нивелирующий их исходные (фоновые) различия. При таком варианте анализа у больных ГТР также установлено преимущество фабомотизола в дозе 30 мг с тенденцией к более значительному положительному влиянию препарата на динамику тревоги, расстройств ночного сна, астенических нарушений, дневной сонливости, невротических расстройств

Таблица 2. Терапевтическая динамика состояния больных с разной структурой тревожных расстройств при применении фабомотизола в дозе 30 и 60 мг/сут

Показатели	30 мг ¹			60 мг ²		
	Фон	7-й день	14-й день	Фон	7-й день	14-й день
	ГТР					
Тревожные расстройства	2,9 ± 0,7	1,7 ± 0,8**	0,9 ± 0,7**	3,1 ± 0,8	1,6 ± 0,6**	1,1 ± 0,7**
Расстройства настроения	0,5 ± 0,7	0,2 ± 0,5*	0,1 ± 0,3**	0,9 ± 1,1	0,4 ± 0,6	0,2 ± 0,5*
Астенические расстройства	1,3 ± 0,7	0,7 ± 0,6**	0,4 ± 0,3**	1,2 ± 0,4	0,9 ± 0,78	0,7 ± 0,5**
Расстройства сна	1,9 ± 1,2	0,7 ± 0,9**	0,4 ± 0,6**	2,4 ± 0,9	1,4 ± 1,1*	0,7 ± 0,7**
Дневная сонливость	1,3 ± 1,3	0,8 ± 0,8	0,6 ± 0,7*	1,1 ± 1,3	1,4 ± 1,3	1,0 ± 1,0
Невротические расстройства	0,4 ± 0,6	0,2 ± 0,4** ²	0,1 ± 0,1** ²	0,7 ± 0,7	0,6 ± 0,5 ¹	0,4 ± 0,5 ¹
Вегетативные расстройства	0,9 ± 0,6	0,5 ± 0,5**	0,4 ± 0,3**	0,7 ± 0,4	0,3 ± 0,2*	0,2 ± 0,2**
Суммарный балл	–	–	0,4 ± 0,16 ²	–	–	0,6 ± 0,28 ¹
ТФР						
Тревожные расстройства	2,4 ± 0,7	1,5 ± 0,9** ²	1,4 ± 0,9**	2,9 ± 0,5	2,3 ± 0,9 ¹	1,4 ± 0,5**
Расстройства настроения	0,5 ± 0,7	0,2 ± 0,3**	0,2 ± 0,4**	0,3 ± 0,7	0,5 ± 0,6	0,1 ± 0,2
Астенические расстройства	0,9 ± 0,8	0,6 ± 0,8*	0,5 ± 0,7	1,2 ± 0,7	1,0 ± 0,6	0,6 ± 0,5*
Расстройства сна	1,5 ± 1,0	0,7 ± 0,8**	0,8 ± 0,9**	2,1 ± 1,1	1,1 ± 0,8	0,8 ± 0,8*
Дневная сонливость	1,6 ± 1,2	1,2 ± 1,2	0,9 ± 1,2*	1,9 ± 1,5	0,9 ± 1,3	1,0 ± 1,2
Невротические расстройства	1,5 ± 0,6 ²	0,8 ± 0,6** ²	0,9 ± 0,6**	1,9 ± 0,7 ¹	1,8 ± 0,6 ¹	1,3 ± 0,8*
Вегетативные расстройства	0,8 ± 0,4	0,4 ± 0,4**	0,4 ± 0,4**	0,7 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,6
Суммарный балл	–	–	0,72 ± 0,4	–	–	0,8 ± 0,47
ТИР						
Тревожные расстройства	2,7 ± 0,8	1,8 ± 0,9**	1,8 ± 0,9**	2,6 ± 0,5	1,5 ± 0,8**	1,6 ± 1,0*
Расстройства настроения	0,6 ± 0,7	0,4 ± 0,6*	0,5 ± 0,7	0,7 ± 0,8	0,3 ± 0,4*	0,3 ± 0,3
Астенические расстройства	1,1 ± 0,6	0,6 ± 0,5**	0,5 ± 0,5**	1,2 ± 0,7	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,6
Расстройства сна	1,7 ± 1,0	1,1 ± 0,9*	1,1 ± 0,9*	1,9 ± 0,9	0,9 ± 0,8**	1,2 ± 1,3
Дневная сонливость	1,4 ± 0,9	1,0 ± 1,2*	1,0 ± 1,1*	1,4 ± 0,9	1,0 ± 1,3	0,8 ± 1,0
Невротические расстройства	1,9 ± 0,9	1,4 ± 0,7**	1,5 ± 0,78*	2,2 ± 0,9	1,8 ± 0,7	1,6 ± 0,8*
Вегетативные расстройства	0,8 ± 0,6	0,5 ± 0,4**	0,6 ± 0,5*	1,0 ± 0,5	0,5 ± 0,3**	0,6 ± 0,4*
Суммарный балл	–	–	1,0 ± 0,5	–	–	1,0 ± 0,5

Примечания. Данные представлены в виде средних значений ± среднее квадратичное отклонение (M ± SD); * и ** – достоверность различий по сравнению с фоновыми показателями при $p \leq 0,05$ и $0,01$; ¹ и ² – достоверность различий между группами при $p \leq 0,05$.

Таблица 3. Терапевтическая динамика показателей выраженности тревоги и астении при терапии фабомотизолом в дозе 30 и 60 мг/сут у больных с тревожными расстройствами

Показатели	30 мг ¹			60 мг ²		
	Фон	7-й день	14-й день	Фон	7-й день	14-й день
	ГТР					
Шкала оценки тревоги Гамильтона (HARS)	22,8 ± 4,6	10,5 ± 4,7**	6,4 ± 3,8**	24,6 ± 4,8	12,0 ± 5,2**	9,4 ± 5,4**
Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А)	6,5 ± 2,1	4,2 ± 2,3**	3,2 ± 2,0**	6,7 ± 1,1	4,5 ± 1,9**	4,1 ± 1,9**
Шкала самооценки выраженности астении (MFI-20)	63,5 ± 14,8	56,5 ± 15,1**	48,2 ± 12,9**	67,1 ± 11,6	56,9 ± 12,3**	55,8 ± 18,1+
ТФР						
Шкала оценки тревоги Гамильтона (HARS)	25,1 ± 4,9	13,3 ± 7,5** ²	12,6 ± 7,2**	28,6 ± 5,2	18,7 ± 5,5** ¹	13,0 ± 4,6**
Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А)	5,4 ± 2,2	4,2 ± 2,4**	3,9 ± 2,9**	5,8 ± 2,9	5,1 ± 3,0	3,8 ± 2,4
Шкала самооценки выраженности астении (MFI-20)	57,5 ± 13,5	50,7 ± 16,2*	49,9 ± 18,1*	54,1 ± 14,2	58,4 ± 9,4	53,1 ± 15,1
ТИР						
Шкала оценки тревоги Гамильтона (HARS)	23,9 ± 5,6	14,9 ± 6,4**	14,5 ± 6,7**	24,1 ± 6,4	14,9 ± 5,6**	15,4 ± 8,8*
Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А)	6,3 ± 2,7	5,8 ± 2,6	5,4 ± 2,7	6,4 ± 2,0	5,5 ± 1,5	5,5 ± 2,5
Шкала самооценки выраженности астении (MFI-20)	58,9 ± 14,1	55,3 ± 13,0	55,0 ± 14,5	68,2 ± 13,9	61,2 ± 10,0	61,9 ± 14,2

Примечания. Данные представлены в виде средних значений ± среднее квадратичное отклонение (M ± SD); * и ** – достоверность различий по сравнению с фоновыми показателями при $p \leq 0,05$ и $0,01$; ¹ и ² – достоверность различий между группами при $p \leq 0,05$.

по сравнению с дозой 60 мг. У больных со сложными тревожными расстройствами (при ТФР и ТИР) отчетливо различалось действие изученных доз препарата лишь по отдельным показателям. При ТФР отмечалось более значительное влияние дозы 60 мг на показатель ночного сна, при ТИР – дозы 60 мг на пониженное настроение, дневную сонливость, вегетативные расстройства, а дозы 30 мг в сутки – на проявления астении.

Таким образом, приведенные на рисунке данные подтверждают оценку общих закономерностей терапевтической динамики отдельных симптомов при применении разных доз препарата (см. табл. 2), свидетельствующую о тенденции к определенным преимуществам фабомотизола в дозе 30 мг у больных ГТР по сравнению с дозой 60 мг и об отсутствии принципиальных дозовых различий в действии препарата при ТФР и в значительной мере при ТИР. При этом у больных ТИР следует отметить тенденцию к большей выраженности стимулирующего компонента в действии «высокой» (60 мг) дозы препарата по сравнению с дозой 30 мг, проявляющегося в более значительном позитивном влиянии на пониженное настроение и уровень бодрствования.

Принципиально важные данные для анализа дозовых закономерностей действия фабомотизола

в зависимости от структуры тревожных расстройств получены по интегральным показателям терапевтической эффективности. Различия в эффективности разных доз препарата наиболее выражены у больных ГТР. По терапевтическим результатам у них отчетливо проявляется преимущество препарата в дозе 30 мг по сравнению с 60 мг. Очень высокие и высокие результаты терапии, регистрируемые по подшкалам CGI «Общее улучшение» и «Терапевтический эффект», достигались при применении фабомотизола в дозе 30 мг более чем у 70,0 % больных. У получавших препарат в дозе 60 мг очень высокие и высокие результаты отмечались по разным подшкалам CGI соответственно у 40,0 и 50,0 % больных ГТР. Эти различия статистически значимы – по подшкале «Общее улучшение» $\chi^2 = 4,9$ при $p \leq 0,05$, по подшкале «Терапевтический эффект» $\chi^2 = 8,1$ при $p \leq 0,05$. При сложной структуре тревожных нарушений у больных с ТФР и ТИР не выявлено достоверных различий между результатами терапии фабомотизола, применяемым в разных дозах. При этом у больных ТФР достигаемые при использовании фабомотизола в дозах 30 мг и 60 мг очень высокие и высокие результаты терапии по подшкале CGI «Общее улучшение» составляли соответственно, 36,7 и 40,0 %, а по подшкале «Терапевтический эффект» – соответственно 53,3 и 50,0 %.

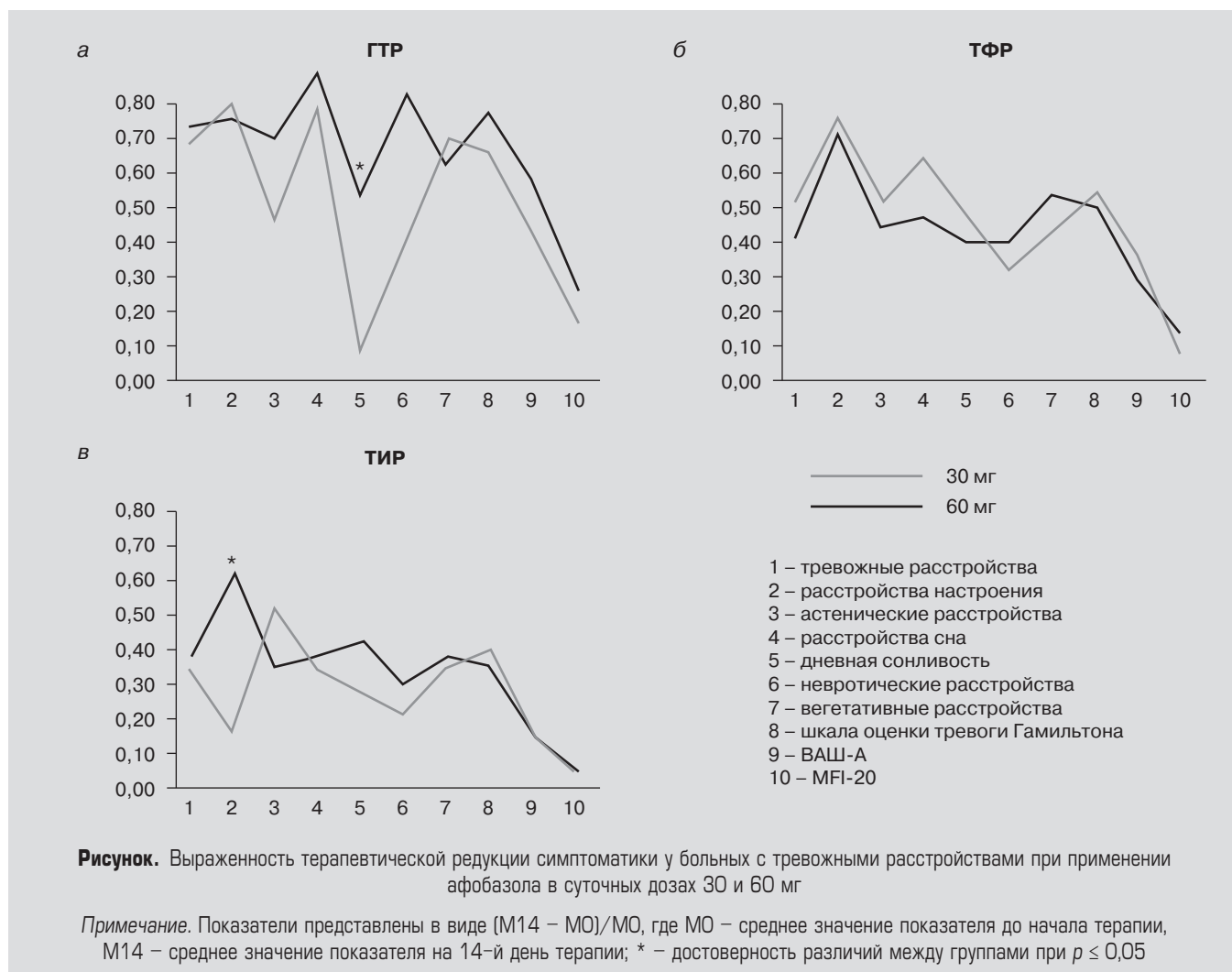


Таблица 4. Терапевтическая эффективность фабомотизола, применяемого в суточных дозах 30 и 60 мг, у больных с тревожными расстройствами (по подшкалам CGI общее улучшение и терапевтический эффект)

Показатели		ГТР		ТФР		ТИР	
		30 мг	60 мг	30 мг	60 мг	30 мг	60 мг
Общее улучшение	Очень большое улучшение	8 (26,7 %)	1 (10,0 %)	2 (6,7 %)	–	–	–
	Большое улучшение	15 (50,0 %)	3 (30,0 %)	9 (30,0 %)	4 (40,0 %)	5 (16,6 %)	–
	Небольшое улучшение	7 (23,3 %)	6 (60,0 %)	15 (50,0 %)	6 (60,0 %)	21 (70,0 %)	9 (90,0 %)
	Изменений нет	–	–	4 (13,3 %)	–	2 (6,7 %)	–
	Ухудшение состояния	–	–	–	–	2 (6,7 %)	1 (10,0 %)
Терапевтический эффект	Значительный. Существенное улучшение. Полная или почти полная ремиссия	10 (33,3 %)	1 (10,0 %)	4 (13,3 %)	3 (30,0 %)	–	–
	Умеренный. Улучшение. Частичная ремиссия	14 (46,7 %)	4 (40,0 %)	12 (40,0 %)	2 (20,0 %)	9 (30,0 %)	2 (20,0 %)
	Минимальный. Незначительное улучшение, которое не отражается на состоянии больного в целом	6 (20,0 %)	5 (50,0 %)	11 (36,7 %)	4 (40,0 %)	19 (63,3 %)	6 (60,0 %)
	Изменений нет	–	–	3 (10,0 %)	1 (10,0 %)	2 (6,7 %)	2 (20,0 %)

Примечание. Данные приведены в абсолютных (число больных) и относительных (%) значениях.

При ТИР только у 16,3 % больных регистрировалось большое улучшение состояния по подшкале «Общее улучшение» при применении фабомотизола в дозе 30 мг и умеренный эффект по подшкале CGI «Терапевтический эффект» – в дозах 30 и 60 мг, соответственно у 30,0 и 20,0 % больных. У остальных из них отмечались невысокие результаты терапии, не превышающие минимального улучшения.

Обсуждение

Результаты анализа особенностей действия и терапевтической эффективности фабомотизола, применяемого у больных с разной структурой тревожных расстройств в дозах 30 и 60 мг, позволяют сделать следующее заключение. Действие препарата в указанном диапазоне доз наиболее полно реализуется у больных с относительно простыми по структуре тревожными расстройствами при ГТР. Оно проявляется в гармоничной редукции психических и соматовегетативных компонентов тревоги, астенической симптоматики и показателей психической активности, нарушений сна. У больных со сложной композицией психопатологических расстройств, включающей обсессивно-фобические и ипохондрические нарушения, при ТФР и ТИР позитивное влияние препарата по существу проявляется в неполной редукции аффективного компонента усложняющих синдромальную структуру паттернов без принципиального изменения их структуры. Эти данные соответствуют установленным ранее закономерностям об особенностях спектральных характеристик и действия препарата при разной структуре тревожных нарушений [13, 15, 16, 18, 19].

Анализируя особенности действия фабомотизола в дозах 30 и 60 мг/сут, важно отметить, что в клинических условиях увеличение дозы препарата в пределах изученного диапазона не сопровождается усилением анксиолитического эффекта (см. табл. 2 и 3). При этом выявляются дозовые различия, проявляющиеся

в более быстром развитии терапевтического эффекта фабомотизола при его применении в дозе 30 по сравнению с дозой 60 мг вне зависимости от синдромальных характеристик тревожных расстройств.

Особенности действия разных доз в зависимости от синдромальной структуры тревожных нарушений выявляются по ряду параметров терапевтического действия и эффективности препарата. Наиболее отчетливые дозовые различия при использовании фабомотизола определяются при ГТР. У этих больных с относительно простой структурой тревожных расстройств у препарата в дозе 30 мг имеется тенденция к более выраженному влиянию на состояние больных по сравнению с дозой 60 мг. Значимые различия выявляются в реализации более значительного стимулирующего компонента действия препарата в дозе 30 мг. Вероятно, именно сочетание анксиолитического эффекта фабомотизола с более выраженным стимулирующим действием при его применении в дозе 30 мг способствовало более полной редукции симптоматики и достижению более высоких результатов терапии при ГТР, чем при дозе 60 мг. При ТФР и ТИР дозовые особенности действия фабомотизола, с учетом различий в скорости развития терапевтических сдвигов и вариабельности изменений отдельных психопатологических проявлений, не имеют принципиальной терапевтической значимости, что проявляется в отсутствии различий терапевтической эффективности у больных, получавших препарат в дозе 30 и 60 мг/сут.

Полученные нами данные об особенностях терапевтического действия анксиолитика фабомотизола в разных дозах, в пределах установленных инструкцией по его медицинскому применению, соответствуют результатам ряда работ, определивших при индивидуальном подборе максимальную эффективность при структурно простых тревожных расстройствах (ГТР, расстройства адаптации) невысоких доз препарата (в среднем 30–33 мг/сут) [18, 20], в отличие от эффективности более высоких доз при

соматоформных нарушениях и у больных с тревожными расстройствами при сердечно-сосудистой патологии (средние дозы соответственно – 42 и 50 мг/сут) [18, 22]. В отдельных работах приводятся противоречивые данные об оптимальных дозах фабомотизола при различных по структуре тревожных состояниях: об эффективности при длительной 6-месячной терапии больных ГТР препарата в дозе 60 мг/сут [21], о средней эффективной дозе препарата примерно 33 мг/сут при терапии больных с тревожными расстройствами сборной группы разных диагностических категорий, в том числе с различными фобическими и другими нарушениями сложной структуры [20]. Результаты этих исследований сложно анализировать из-за отсутствия в использованном при их применении индивидуальном подборе доз препарата стандартных формализованных критериев.

Таким образом, полученные результаты и данные приведенных выше исследований свидетельствуют

о том, что фабомотизол, применяемый в дозах 30 и 60 мг/сут, обладает дозозависимыми характеристиками фармакологического действия и терапевтической эффективности, имеющими свои особенности реализации в зависимости от диагностических различий расстройств тревожного спектра. Можно полагать, что при неглубоких и структурно простых тревожных состояниях предпочтительным является терапевтическое применение препарата в невысоких (30 мг) дозах, а при усложнении нарушений или тревожных расстройствах при соматической патологии возможно при необходимости их увеличение.

Ограничением данного исследования является неравномерное распределение больных в соотношении 3 : 1, получающих фабомотизол в суточных дозах 30 и 60 мг. Не исключено, что это может приводить к смещению результатов исследования в сторону более высокой статистической мощности полученных данных при применении фабомотизола в дозе 30 мг/сут.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. Рекомендации Всемирной Федерации Сообществ биологической психиатрии (WFSPB) по фармакотерапии тревоги, обсессивно-компульсивного и посттравматического расстройств // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 3. – С. 33–40.
2. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 2. – С. 24–28.
3. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007. – 381 с.
4. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства: руководство для врачей. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 720 с.
5. Казова А. Препараты-психолептики в терапии тревожных расстройств // Ремедиум. – 2016. – № 12. – С. 35–40.
6. Мехилане Л.С. О психофармакотерапии больных неврозами // Всесоюзный симпозиум «Химия, фармакология и клиника нейролептиков». – Тарту, 1986. – С. 140–143.
7. Смудевич А.Б. Терапия психических болезней // Руководство по психиатрии / под ред. А.В. Снежневского. – М.: Медицина, 1983. – Т.1. – С. 231–265.
8. Колюцкая Е.В. Современные подходы к психофармакотерапии тревожных расстройств // Фармацевтический вестник. – 2005. – № 13 (376). – С. 26.
9. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Эксперим. и клин. фармакология. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 4–17.
10. Середенин С.Б. Создание новых анксиолитиков с позиций мультифакториального контроля тревожных реакций // Фармакология – практическому здравоохранению: материалы III съезда фармакологов России (2007). – Ч. 2, спец. вып. – СПб., 2007. – 1944 с.
11. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия Афобазола // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009. – Т. 72, № 1. – С. 3–11.
12. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Фармакогенетическая концепция анксиоселективного эффекта // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1998. – № 11. – С. 47–52.
13. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Незнамов Г.Г. Терапевтическая «ниша» Афобазола в психиатрической практике: обоснование // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2015. – № 3. – С. 39–48.
14. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 2. – С. 15–19.
15. Иванов С.В. Спектр применения современных анксиолитиков в психиатрии и общей медицине (систематический обзор клинических исследований селективного анксиолитика Афобазола) // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2012. – № 3. – С. 1–8.
16. Сюняков Т.С., Незнамов Г.Г. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 8. – С. 73–86.
17. Александровский Ю.А., Руденко Г.М., Незнамов Г.Г. и др. Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами. – М., 1984. – 17 с.
1. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. Rekomendacii Vsemirnoj Federacii Soobshchestv Biologicheskoy Psihiiatrii (WFSPB) po farmakoterapii trevogi, obsessivno-kompul'sivnogo i posttravmaticheskogo rasstrojstv // Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv. – 2011. – № 3. – С. 33–40.
2. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Algoritm biologicheskoy terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva // Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv. – 2015. – № 2. – С. 24–28.
3. Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G., Zherdev V.P. Fenazepam: 25 let v medicinskoj praktike. – M.: Nauka, 2007. – 381 s.
4. Aleksandrovskij Yu. A. Pogranichnye psichicheskie rasstrojstva: rukovodstvo dlya vrachej. – 4-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2007. – 720 s.
5. Kazova A. Preparaty-psiholeptiki v terapii trevoznyh rasstrojstv // Remedium. – 2016. – № 12. – С. 35–40.
6. Mekhilane L.S. O psihofarmakoterapii bol'nyh nevrozami // Vsesoyuznyj simpozium «Himiya, farmakologiya i klinika nejroleptikov». – Tartu, 1986. – С. 140–143.
7. Smulevich A.B. Terapiya psichicheskikh boleznej // Rukovodstvo po psichiiatrii / pod red. A.V.Snezhnevskogo. – M.: Medicina, 1983. – T.1. – С. 231–265.
8. Kolyuckaya E.V. Sovremennye podhody k psihofarmakoterapii trevoznyh rasstrojstv // Farmaceuticheskij vestnik. – 2005. – № 13 (376). – С. 26.
9. Voronina T.A., Seredenin S.B. Perspektivy poiska novyh anksiolitikov // Ekspirim. i klin. farmakologiya. – 2002. – T. 65, № 5. – С. 4–17.
10. Seredenin S.B. Sozdanie novyh anksiolitikov s pozicij mul'tifaktorial'nogo kontrolya trevoznyh reakcij // Farmakologiya – prakticheskomu zdorvoohraneniyu: materialy III s'ezda farmakologov Rossii (2007). – Ch. 2, spec. vyp. – SPb., 2007. – 1944 s.
11. Seredenin S.B., Voronin M.V. Nejrореceptornye mekhanizmy dejstviya Afobazola // Ekspirim. i klin. farmakologiya. – 2009. – T. 72, № 1. – С. 3–11.
12. Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G. i dr. Farmakogeneticheskaya koncepciya anksioselektivnogo efekta // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. – 1998. – № 11. – С. 47–52.
13. Syunyakov T.S., Syunyakov S.A., Neznamov G.G. Terapevticheskaya «nisha» Afobazola v psichiatricheskoy praktike: obosnovanie // Psichiiatriya i psichofarmakoterapiya. – 2015. – № 3. – С. 39–48.
14. Neznamov G.G., Syunyakov S.A., Chumakov D.V. i dr. Rezul'taty klinicheskogo izucheniya selektivnogo anksiolitika afobazola // Ekspirimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. – 2001. – T. 64, № 2. – С. 15–19.
15. Ivanov S.V. Spekr primeneniya sovremennyh anksiolitikov v psichiiatrii i obshchej medicine (sistematsicheskij obzor klinicheskikh issledovanij selektivnogo anksiolitika Afobazola) // Ef-fektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psichiiatriya. – 2012. – № 3. – С. 1–8.
16. Syunyakov T.S., Neznamov G.G. Ocenka terapevticheskoy effektivnosti i bezopasnosti selektivnogo anksiolitika afobazola pri generalizovannom trevoznom rasstrojstve i rasstrojstvah adaptacii: rezul'taty mnogocentrovogo randomizirovannogo sravnitel'nogo s diazepamom issledovaniya // Terapevticheskij arhiv. – 2016. – T. 88, № 8. – С. 73–86.
17. Aleksandrovskij Yu.A., Rudenko G.M., Neznamov G.G. i dr. Unificirovannaya sistema ocenki kliniko-farmakologicheskogo dejstviya psichotropnyh preparatov u bol'nyh s pogranichnymi nervno-psichicheskimi rasstrojstvami. – M., 1984. – 17 s.

18. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность и переносимость терапии Афобазолом (результаты открытой мультицентровой натуралистической программы) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – № 3. – С. 16–23.
19. Смулевич А.Б., Андрияшченко А.В., Романов Д.В. Психофармакотерапия тревожных расстройств пограничного уровня (сравнительное исследование анксиолитического эффекта Афобазола и Оксазепам у больных с расстройствами адаптации и генерализованным тревожным расстройством) // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 9. – С. 725–729.
20. Краснов В.Н., Вельтищев Д.Ю., Немцов А.В., Ивушкин А.А. Новые подходы к лечению стрессовых и тревожных расстройств: результаты многоцентрового исследования эффективности афобазола в психиатрической практике // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – № 4. – С. 16–20.
21. Аведисова А.С., Чахава В.О., Борукаев Р.Р. Эффективность Афобазола при генерализованном тревожном расстройстве в условиях длительной терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – № 5. – С. 20–23.
22. Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: применение Афобазола // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – Т. 107, № 7. – С. 25–27.
18. Avedisova A.S., Ahapkin R.V. Effektivnost' i perenosimost' terapii Afobazolom (rezul'taty otkrytoj multitsentrovoy naturalisticheskoy programmy) // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2007. – № 3. – S. 16–23.
19. Smulevich A.B., Andryushchenko A.V., Romanov D.V. Psihofarmakoterapiya trevozhnyh rasstrojstv pogranichnogo urovnya (sravnitel'noe issledovanie anksioliticheskogo effekta Afobazola i Oksazepama u bol'nyh s rasstrojstvami adaptacii i generalizovannym trevozhnym rasstrojstvom) // Russkij medicinskij zhurnal. – 2006. – № 9. – S. 725–729.
20. Krasnov V.N., Vel'tishchev D.Yu., Nemcov A.V., Ivushkin A.A. Novye podhody k lecheniyu stressovyh i trevozhnyh rasstrojstv: rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya effektivnosti afobazola v psihiatricheskoy praktike // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2007. – № 4. – S. 16–20.
21. Avedisova A.S., Chahava V.O., Borukaev R.R. Effektivnost' Afobazola pri generalizovannom trevozhnom rasstrojstve v usloviyah dlitel'noj terapii // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2008. – № 5. – S. 20–23.
22. Medvedev V.E., Trosnova A.P., Dobrovol'skij A.V. Psihofarmakoterapiya trevozhnyh rasstrojstv u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolevanijami: primenenie Afobazola // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – T. 107, № 7. – S. 25–27.

Comparative Characteristics of the Therapeutic Effect of Different Doses of Anxiolytic Drug Fabomotizole in Patients with Anxiety Disorders

G.G. Neznamov, M.V. Metlina, O.A. Dorofeeva

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

SUMMARY:

In the experiment it was established, that the pharmacological action of selective anxiolytic fabomotizole revealed in different models of anxiety states in a wide range of doses – from 0.5 to 10.0 mg/kg.

Objectives: To study the differences of the therapeutic action and the effectiveness of fabomotizole in doses of 30 mg and 60 mg per day in patients with different anxiety disorders.

Methods: 120 patients (42 men and 78 women) with generalized anxiety disorder (GAD, F41.1, $n = 40$), panic disorders with agoraphobia (PD, F40.0, $n = 40$) and nosophobia (NP, F45.2, $n = 40$) were treated fabomotizole for 14 days. Among them 90 took fabomotizole 30 mg daily and 30 – fabomotizole 60 mg daily. We used Psychiatric Symptoms Severity Evaluation Questionnaire, HARS, VAS-A, MFI-20, CGI.

Results and conclusion: We revealed dose-dependent differences of therapeutic action and effectiveness of fabomotizole. 30 mg, compared with a dose of 60 mg. A more rapid development of the effect of fabomotizole in patients with anxiety disorders with its use at a dose of 30 mg, compared with a dose of 60 mg. Higher therapeutic results using the dose 30 mg noted in patients with GAD in contrast to the lack of the efficiency of both doses in PD and HD patients. It is shown that in clinical settings an increase of the fabomotizole dose from 30 to 60 mg daily was not associated with better anxiolytic effectiveness.

KEY WORDS: anxiety disorders, psychopharmacotherapy, anxiolytic, fabomotizole, effective doses of the drug

CONTACT: neznamovpharm@mail.ru

Возможности групповой психотерапии пациентов с депрессивными расстройствами

Е.Д. Счастный, Н.С. Смирнова, И.Я. Стоянова, В.А. Рудницкий

Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук Томск, Россия

РЕЗЮМЕ.

Цель исследования. В статье рассмотрены возможности интегративной схема-терапии Дж. Янга в групповой работе с пациентами депрессивного спектра. Целью психотерапии является формирование и развитие психологической безопасности у 40 пациентов, проходивших лечение в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Материалы и методы. Методы психодиагностики включали шкалы депрессии и безнадежности А. Бека, самооценки уровня тревожности Спилбергера – Ханина, опросники базовых убеждений Р. Янов-Бульман, Дж. Янга «Ранние неадаптивные схемы», «Индекс жизненного стиля» Л.И. Вассермана, Е.Б. Клубовой.

Результаты. Отсутствуют значимые корреляции между уровнем психологической безопасности и нозологической принадлежностью расстройств депрессивного спектра (F32.0, F32.1, F33.01, F33.11, F43.21, F43.22) ($p > 0,05$). Обнаружены взаимосвязи между степенью тяжести расстройства и показателями психологической безопасности как в целом ($r = -0,69$; $p < 0,05$), так и по отдельным шкалам: «ценность собственного Я» ($r = -0,51$; $p < 0,05$), «степень самоконтроля» ($r = -0,55$; $p < 0,05$). Чем тяжелее протекает депрессия, тем в большей степени выражено искажение образа «Я», в том числе переживание бесперспективности, снижение веры в собственные силы, потерю контроля над событиями своей жизни.

Выводы. У пациентов депрессивного спектра выявляются ранние дезадаптивные схемы, эмоциональная депримированность, подавление эмоций, жесткие стандарты. Установлено, что тяжесть депрессивного расстройства определяет степень нарушения психологической безопасности, а ее восстановлению способствует метод схема-терапии, применяемый в групповой форме и направленный на перестройку когнитивных структур.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессивные расстройства; ранние дезадаптивные схемы; психологическая безопасность; групповая психотерапия

КОНТАКТ: evgeny.schastnyy@gmail.com

Введение

Увеличение числа пациентов с депрессивными расстройствами, затяжное течение заболевания, невысокая эффективность фармакотерапии побуждают к поиску новых форм психотерапевтической работы.

В рамках когнитивно-бихевиорального подхода изучение возможностей психотерапевтической работы осуществлялось с опорой на концепцию когнитивной уязвимости А. Бека [1]. Согласно этой концепции, у пациентов с депрессивными расстройствами нарушаются мыслительные процессы, представленные в двух уровнях – поверхностном и глубинном. Первый уровень отвечает за способ переработки информации. При этом избирательная фокусировка только на негативных аспектах жизнедеятельности блокирует адекватную переработку положительных событий в жизни. Второй уровень – глубинный, включает наличие сложноустроенной системы аффективно-заряженных дисфункциональных убеждений, которых придерживаются пациенты. Дисфункциональные убеждения или схемы представляют собой жизненную философию пациента, «систему глубинных установок по отноше-

нию к самому себе, миру, которые являются основой для переработки текущей информации и стратегий решения проблем». В этой системе фиксирован весь жизненный опыт человека, а особую роль играют детские впечатления и особенности семьи [2].

Важной особенностью депрессогенных когнитивных схем является недостаток дифференцированности в их содержании, что отражает их инфантильную природу. В качестве причин депрессии выделяют следующие:

- 1) утрата одного из родителей в детстве, в результате чего психологические потери могут интерпретироваться как необратимые и непереносимые травмы;
- 2) наличие родителя, чья система убеждений актуализирует собственную неполноценность или систему конструкторов, состоящую из ригидных, жестких правил;
- 3) дефицит социальных навыков, негативный опыт общения, отсутствие эмпирической проверки негативного опыта;
- 4) физический дефект, способствующий формированию «образа Я» как отличного от других, избегание контактов, препятствующих проверке.

Работа выполнена в рамках темы новой медицинской технологии «Технология персонализированной терапии депрессивных расстройств, связанных с утратой значимого близкого человека», реализуемой по плану ПНИ НИИ психического здоровья (одобрена Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья, протокол № 99 от 17.04.2017 г., дело № 99/4.2017).

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) как система психотерапевтических подходов существует уже более 45 лет. Ее основой является тщательно разработанная теоретическая база, которая сформирована в процессе длительной работы с большим числом пациентов. На сегодняшний день в мире накоплены результаты сотен исследований, подтверждающие эффективность этого метода при лечении аффективных расстройств.

Метод КПТ создавался для индивидуальной работы с пациентами. Однако уже в 1979 г. в классическом руководстве по лечению депрессии А. Бек с соавторами упоминает о возможности ее использования в групповой работе [3, 4].

В 2009 году был разработан и апробирован лечебный протокол групповой КПТ депрессий. Авторы пришли к выводу, что реализация этого метода в формате группы представляет собой уникальную терапевтическую возможность, эффект от которой наступает от освоения когнитивных техник и усиливается в результате группового терапевтического процесса [5–7].

В клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ в процессе групповой психотерапевтической работы с пациентами депрессивного спектра акцент делается на формировании психологической безопасности в качестве важной составляющей психического здоровья. Психологическая безопасность изучается как результат взаимодействия человека и среды, как динамический процесс, опосредованный когнитивными, аффективными, поведенческими характеристиками.

«Мишенью» психотерапевтического воздействия при таком подходе будут факторы риска, угрожающие физическому и психическому здоровью человека и нарушающие его психологическую безопасность, их выявление, осмысление и минимизация психического ущерба.

Описывая особенности групповой терапии по формированию психологической безопасности в когнитивно-поведенческой парадигме, следует отметить трудности проведения группы в условиях психиатрического стационара [8]. Клиническая ситуация психиатрического стационара требует модификации традиционного когнитивно-поведенческого подхода в психотерапии, поскольку:

- средний срок пребывания пациентов 3–4 недели, следовательно, предполагается значительная смена состава группы, практически в каждой группе есть новые участники;
- большинство пациентов стремятся к облегчению своего состояния, а не к личностному росту и пониманию себя;
- в группе часто присутствуют немотивированные пациенты: психологически неискушенные, без любопытства в отношении себя или не желающие находиться в группе (при назначении лечения врачом);
- часто психотерапевты не имеют возможности контролировать процесс составления группы;
- в группе редко наблюдается сильное чувство сплоченности; у участников мало времени для того, чтобы научиться заботиться друг о друге и формировать доверительные отношения;

- нет времени на постепенное распознавание тонких межличностных паттернов, на их проработку, практически нет возможности сосредоточиться на перенесении опыта на ту ситуацию, которая окружает пациента в домашней обстановке.

Постановка цели, созвучной вышеперечисленным условиям, отличается от традиционной групповой когнитивно-поведенческой терапии. Ее можно сформулировать как знакомство с психотерапией, вовлечение депрессивного пациента в процесс психотерапии, во-вторых – смягчение проблемного поведения таким образом, чтобы пациенты смогли осуществлять жизнедеятельность вне стен клиники.

В психиатрических отделениях существует несколько эффективных способов помощи депрессивным пациентам: психофармакотерапия, нелекарственные методы, в том числе электросудорожная терапия и другие методы электростимуляции мозга, терапия средой, соматическая терапия, индивидуальная психотерапия и т. п. Однако формирование психологической безопасности более эффективно в групповой работе, чем при других технологиях. Многие пациенты с депрессивными расстройствами нуждаются в проработке трудностей, которые возникают у них при общении. При этом группа создает уникальную терапевтическую среду, а в фокусе групповой работы по-прежнему находится трансформация искаженных когнитивных проявлений. Позитивные изменения достижимы разными способами: посредством поведенческих экспериментов, изучения фактов, решения задач, проигрывания ролей, мысленного реструктурирования.

К современным подходам из так называемой «третьей волны» КПТ относится схема-терапия Дж. Янга.

Схема-терапия (СТ), или схема-ориентированная модель, разработана американским доктором Джеффри Янгом и является интегративным психотерапевтическим подходом, который совмещает в себе идеи КПТ, теории привязанности, гештальт-терапии и психодинамического подходов. Данный интегративный подход ориентирован прежде всего на работу с пациентами, имеющими хронические депрессии, посттравматические личностные расстройства, а также расстройства личности [9–18].

В своем подходе Дж. Янг продолжил развитие концепции когнитивных схем, начатой А. Беком, значительно расширив и модифицировав ее. С помощью клинических наблюдений он идентифицировал 18 ранних неадаптивных схем в пяти областях.

Всего в СТ выделено пять базовых потребностей, каждой из которых соответствует ряд ранних неадаптивных схем [17]:

- 1) потребность в надежной привязанности (включая безопасность, понимание, принятие);
- 2) потребность в автономии, компетентности и чувстве идентичности;
- 3) потребность в свободе выражать свои истинные потребности и эмоции;
- 4) потребность в спонтанности и игре;
- 5) потребность в реалистичных ограничениях и самоконтроле.

Дж. Янг определяет психическое здоровье как способность проявлять и удовлетворять свои базовые

вые психологические потребности. Ранние неадаптивные схемы, сформировавшиеся в раннем опыте как способы презентации этого опыта, определяют эмоции, поведение и характер переработки информации [11, 18]. Это способствует пониманию того, почему пациенты депрессивного спектра фиксированы на негативных, болезненных идеях вопреки очевидному присутствию в жизнедеятельности позитивных факторов. Согласно СТ, негативные представления возникают, когда базовые потребности ребенка не были удовлетворены. В соответствии с этим главная задача – помочь взрослому человеку ознакомиться с потребностями, неудовлетворенными в детстве, и способствовать их удовлетворению.

Специфика схема-терапии по сравнению с традиционной КПТ включает следующие особенности [12]:

- сфокусированность на переработке воспоминаний о травматическом раннем опыте;
- интенсивное использование техник воображения для изменения негативных эмоций;
- концептуализацию психотерапевтических отношений как ограниченного родительства (limited parenting) для создания условий переживания положительного опыта взаимодействия в безопасной среде;
- опору на модель схема-режимов, которая помогает терапевту и пациенту понять его актуальные проблемы и сформировать набор терапевтических техник.

Кроме ранних неадаптивных схем в основной концептуальный аппарат СТ входит понятие схема-режимов, обозначающее определенное устойчивое на какой-то промежуток времени эмоциональное состояние, призванное объяснить смену настроения или наличие конфликтных желаний и идей одновременно, таким образом, режимы описывают состояния, вызванные активацией схемы.

Модусы схем (схема-режимы) описываются следующими основными категориями:

- 1) «дисфункциональный ребенок»;
- 2) «дисфункциональный родитель»;
- 3) «дисфункциональные копинговые режимы».

С психическим здоровьем связаны два модуса:

- 1) «режим счастливого ребенка»;
- 2) «режим здорового взрослого».

Для хронической депрессии характерна модель схема-режимов, включающая модус «уязвимый ребенок» (см. рисунок). Именно с ним связаны особенно сильные негативные эмоции печали, беззащитности, одиночества [12, 13]. Схема-терапия направлена на перестройку соответствующих когнитивных структур путем удовлетворения фрустрированных потребностей, в том числе потребности в безопасности в процессе психотерапии.

В этом ракурсе было осуществлено пилотное исследование, целью которого было выявление уровня психологической безопасности у пациентов, страдающих расстройствами депрессивного спектра (F32.0, F32.1, F33.01, F33.11, F43.21, F43.22). Кроме этого, изучались взаимосвязи основных показателей психологической безопасности, их соотношение с психологическими, терапевтическими и клинико-динамическими особенностями.

Задачи исследования включали подбор инструментария для выявления соотношения между уровнем психологической безопасности и клинико-динамическими показателями, оценку психологической безопасности пациентов с депрессивными расстройствами в зависимости от нозологии, степени тяжести заболевания, выявление мишеней для дифференцированной психотерапии.

Основными критериями включения пациентов в выборку исследования были наличие текущей депрессивной симптоматики, классифицируемой в разделах МКБ-10 (F32.0, F32.1, F33.01, F33.11,



F43.21, F43.22), информированное согласие пациента на участие в исследовании, стационарное лечение. Критерии исключения: органическое поражение центральной нервной системы, зависимость от психоактивных веществ, соматические или неврологические расстройства, связанные с высоким риском развития депрессии, а также отказ пациента от участия в исследовании.

Исходя из методологических оснований изучения психологической безопасности [19–25], в программу психодиагностики включены следующие методы: шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory (BDI)), шкала безнадежности Бека (Hopelessness Scale, Beck et al., 1974) [26], шкала самооценки уровня тревожности Спилбергера – Ханина [27]; Шкала базовых убеждений Р. Янов-Бульман (в адаптации О. Кравцовой) [28], выявляющая восемь категорий убеждений, а также опросник «Ранние неадаптивные схемы» Дж. Янга (YSQ S3R) в адаптации П.М. Касьяник, Е.В. Романовой [26] и «Индекс жизненного стиля» Плутчика – Келермана в адаптации Л.И. Вассермана, Е.Б. Клубовой и др. [29].

Оригинальная версия методики Р. Янов-Бульман не предполагает расчет индекса психологической безопасности. Возможность расчета суммарного индекса «Психологическая безопасность» как среднего арифметического от сложения показателей всех восьми субшкал установлена С.А. Богомазом, А.Г. Гладких [30].

Опросник «Ранние неадаптивные схемы» направлен на их изучение в пяти областях, включая покинутость и социальную изоляцию, нарушение автономии и функционирования, нарушение границ личности, сверхориентированность во вне, сверхбдительность и подавление эмоций.

С помощью «Индекса жизненного стиля» исследовали уровень напряженности восьми основных психологических защит, а также их суммарный показатель.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 40 пациентов с расстройствами депрессивного спектра непсихотического уровня (F32.0, F32.1, F33.01, F33.11, F43.21, F43.22) в возрасте от 18 до 65 лет, получавших лечение и принимавших участие в групповой психотерапии в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Нами были выделены основные варианты психопатологических синдромов, определяющих клиническую картину текущего состояния в группе исследования: депрессивный – 12 (30,0 %), астенодепрессивный – 4 (10,0 %), тревожно-депрессивный – 9 (22,5 %), депрессивно-дисфорический – 8 (20,0 %), депрессивно-ипохондрический – 2 (5,0 %), истеродепрессивный – 5 (12,5 %). В настоящем исследовании была проведена субъективная оценка степени выраженности депрессии с использованием шкалы самооценки депрессии Бека. В обследуемой группе преобладали женщины – 80 % ($n = 32$, $p < 0,01$). Значение медианы возраста пациентов мужского пола составило 46 лет, женского пола – 44,5 лет.

Анализ семейного положения больных расстройствами депрессивного спектра в обследуемой группе

указал на значительный удельный вес (55 %) одиноких пациентов: вдовы – 7,5 % ($n = 3$), разведенные – 27,5 % ($n = 11$), холостые – 20 % ($n = 8$). В браке состояли 18 пациентов (45 %). В обследуемой выборке преобладали ($p < 0,01$) пациенты с высоким уровнем образования: большинство – 70 % ($n = 28$) имели высшее образование, 15 % ($n = 6$) – среднее специальное образование, 10 % ($n = 4$) – среднее образование и 5 % ($n = 2$) – незаконченное среднее образование. В данном исследовании контрольная группа здоровых лиц отсутствовала.

В качестве лекарственной терапии все пациенты получали антидепрессанты различных фармакологических групп.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы Statistica версия 8.0 (StatSoft, Inc., USA для Windows) с вычислением медианы, 25 и 75 % квартилей; значимость различий между группами определяли по критериям Манна – Уитни (для двух независимых выборок), так как отсутствовало нормальное распределение признаков. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) использовался в изучении действия одной переменной на исследуемые признаки. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена r . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

На первом этапе после проведения психодиагностики осуществлялась оценка взаимосвязей уровня психологической безопасности (как суммарный индекс «Психологическая безопасность») и нозологической принадлежности депрессивного расстройства, степени его тяжести и показателей клинических шкал.

Результаты

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии статистической значимости между уровнем психологической безопасности и нозологической принадлежностью расстройств депрессивного спектра ($p > 0,05$, дисперсионный анализ ANOVA). При этом обнаружены взаимосвязи между степенью тяжести расстройства по шкале самооценки депрессии Бека и показателями психологической безопасности, как в целом ($r = -0,69$; $p < 0,05$), так и по отдельным шкалам: «ценность собственного Я» ($r = -0,51$; $p < 0,05$), «Степень самоконтроля» ($r = -0,55$; $p < 0,05$). На основании полученных результатов можно утверждать, что, чем тяжелее протекает депрессия, тем в большей степени выражено искажение образа «Я», включая переживание бесперспективности, снижение веры в собственные силы, потерю контроля над событиями своей жизни.

Установлена корреляция между уровнем безнадежности и психологической безопасности по шкалам «контролируемость событий в мире» ($r = -0,39$; $p < 0,05$), «осмысленность мира» ($r = -0,64$; $p < 0,05$). Интерпретация этих показателей свидетельствует об убежденности пациентов с низким уровнем безопасности в том, что окружающий мир лишен смысла, события происходят случайно и не подчиняются законам справедливости, не следует доверять никому,

так как это небезопасно. Они не верят в возможность изменения жизни к лучшему, ощущают собственную беспомощность.

Анализ данных по опроснику Дж. Янга показал, что у всех пациентов выявлены максимальные характеристики в сферах «разрыв связей и неприятие», а также «сверхбдительность и подавление». При этом отмечается выраженность следующих ранних дезадаптивных схем (степень выраженности больше 50 %):

1) «эмоциональная депривированность» (схема, предполагающая невозможность тесной эмоциональной связи с другими (потребности в безопасности, стабильности, защите, надежности никогда не будут удовлетворены));

2) «подавление эмоций» (что проявляется в стремлении контролировать свои чувства и эмоции, избегании чувств стыда и вины);

3) «жесткие стандарты» (в основе схемы – убеждение в том, что должно соответствовать высоким интернализированным стандартам поведения и функционирования, обычно во избежание критики, приводящее к чувству напряженности, невозможности остановиться).

Исследование особенностей психологической защиты с помощью шкалы «Индекс жизненного стиля» у пациентов депрессивного спектра разной нозологической представленности позволило обозначить «мишени» психотерапии.

В ходе проведения исследования были обозначены мишени психотерапии в зависимости от получаемых данных (см. таблицу).

Установлено, что у пациентов с кратковременной депрессивной реакцией отмечается наиболее высокий уровень напряженности защитного механизма «отрицание» по сравнению с другими клиническими группами ($p < 0,05$). Высокий уровень данного защитного механизма указывает на недостаток других защитных механизмов. Соответственно, в психотерапевтические мероприятия следует включить техники, направленные на обучение принятию проблемной ситуации как части жизненного опыта, переоценку собственной роли в психотравмирующей ситуации, с принятием на себя ответственности и формированием активной позиции в преодолении сложившихся обстоятельств.

У пациентов с пролонгированными депрессивными реакциями наиболее выраженными ($p < 0,05$),

по сравнению с другими нозологическими группами (кратковременная депрессивная реакция и текущий депрессивный эпизод), оказались следующие защитные механизмы: «регрессия» – возвращение на более ранние этапы психического развития, «компенсация» – подчеркивание социально одобряемого поведения, «рационализация» – снятие напряжения при помощи логических установок. Также в группе пациентов с пролонгированными депрессивными реакциями выявился наиболее высокий уровень личностной тревоги по шкале уровня тревожности Спилбергера – Ханина при сравнении с другими нозологическими группами (кратковременная депрессивная реакция и текущий депрессивный эпизод) ($p < 0,05$). Повышение уровня тревожности как интегративного показателя уровня безопасности и актуализация комплекса защитных механизмов предполагает комплексную психологическую работу.

У пациентов с текущим депрессивным эпизодом (в рамках единичного эпизода и РДР) по данным Life Style Index выявлялся более высокий уровень напряженности двух защитных механизмов по сравнению с другими нозологическими группами: «замещение» (78 %, $p < 0,01$) – перенос агрессии с более сильного и значимого на более слабый объект или на себя, а также «проекция» (71 %, $p < 0,001$) – как способ перенесения собственных неприемлемых чувств и мыслей на других. Данные механизмы усиливают представление о мире как о враждебном и ненадежном. Также у пациентов этой группы определялся более высокий уровень безнадежности (по шкале безнадежности Бека), чем у пациентов с депрессивными реакциями ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о выраженном пессимизме по поводу своего будущего. Поэтому важной психотерапевтической задачей становится создание максимально безопасной эмпатической среды.

Дискуссия

Нестабильность современного мира, катастрофические, непредсказуемые события часто приводят к снижению психологической устойчивости, фрустрации базовой потребности в безопасности, а также развитию расстройств настроения. Хроническое и рекуррентное течение депрессивных расстройств

Таблица. Уровень напряженности защитных механизмов (Life Style Index) в зависимости от выраженности и длительности депрессивной симптоматики

Симптом	Отрицание	Вытеснение	Регрессия	Компенсация	Проекция	Замещение	Интеллектуализация	Реактивное образование
Кратковременная депрессивная реакция (n = 15)	86 % $p = 0,0003$	55 %	62 %	57 %	49 %	59 %	48 %	61 %
Пролонгированная депрессивная реакция (n = 12)	46 %	69 %	88 % $p = 0,015$	89 % $p = 0,0072$	27 %	48 %	83 % $p = 0,0093$	71 %
Текущий депрессивный эпизод (n = 13)	65 %	64 %	71 %	68 %	71 % $p = 0,0001$	78 % $p = 0,0034$	56 %	79 %

побуждает к поиску новых форм диагностики и лечения с целью повышения эффективности оказываемой помощи. Нами проведено исследование, направленное на выделение критериев психологической безопасности пациентов с расстройствами депрессивного спектра, имеющее клиническое, терапевтическое и прогностическое значение. Возможные ограничения данной методики связаны с различной степенью выраженности когнитивных нарушений у пациентов с депрессивными расстройствами. Выявленные психологические характеристики предрасполагают к нарушению психологической безопасности. При этом предикторами формирования психологической безопасности в процессе групповой работы с пациентами депрессивного спектра становятся трансформация ранних дезадаптивных схем, несостоятельного образа «Я», избыточных психологических защитных механизмов в специально созданной среде, где принимают пациента таким, какой он есть, без критики, навязывания, в атмосфере «эмпатической конфронтации», с поддержкой позитивных изменений. В процессе групповой работы ее участники обретают понимание собственных схем как неконструктивных способов совладания с реальностью. Возникает потребность в освоении нового

опыта, который дает возможность самостоятельно производить нужные когнитивные, аффективные, межличностные и поведенческие изменения в целях профилактики рецидивов в будущем. Таким образом, результаты поведенческого исследования позволяют утверждать, что метод интегративной схематерапии Дж. Янга является эффективным при работе с когнитивными искажениями, которые снижают психологическую безопасность у пациентов депрессивного спектра.

Выводы

У пациентов с депрессивными расстройствами, независимо от нозологической принадлежности (F32.0, F32.1, F33.01, F33.11, F43.21, F43.22) выявляются ранние дезадаптивные схемы, включающие эмоциональную депривированность, подавление эмоций, жесткие стандарты.

Тяжесть депрессивного расстройства определяет степень нарушения психологической безопасности.

В процессе психотерапевтической работы необходимо учитывать различие в уровне напряженности защитных механизмов у пациентов депрессивного спектра различных нозологических групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бек А., Фримен А. Когнитивная психотерапия расстройств личности. – СПб.: Питер, 2003. – 312 с.
2. Beck A.T. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165. – P. 1–9.
3. Beck A.T., Dozois D.J.A. Cognitive therapy: Current status and future directions // *Ann Rev Med*. – 2011.
4. Bieling P.J., McCabe R.E., Antony M.M. Cognitive-behavioral therapy in groups. – New York, NY: Guilford, 2009. – 452 p.
5. Hollon S.D., Show B.F. Group cognitive therapy for depressed patients // *Cognitive Therapy of depression* / Eds. A. Beck, A. Rush, B. Shaw, G. Emry. – New York: Guilford Press, 1979. – P. 328–353.
6. Morrison A.P. Group cognitive therapy: treatment of choice or sub-optimal option? // *Behavioral and Cognitive Psychotherapy*, 2001. – Vol. 29. – P. 311–322.
7. Seligman M.E.P. Depression and learned helplessness // Friedman P.J., Katz M.M. (eds.). *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. – New-York: Wiley, 1974. – P. 83–125.
8. Смирнова Н.С., Счастный Е.Д., Стоян ва И.Я., Лебедева Е.В., Симуткин Г.Г., Суворцева А.К. Технология психофармакологической и когнитивно-поведенческой терапии при расстройствах адаптации депрессивного спектра: медицинская технология. – Томск: Иван Федоров, 2016. – 46 с.
9. Блешль Л. Депрессивные расстройства: этиология и анализ условий возникновения // *Клиническая психология*. – 2-е изд. / под ред. М. Пере, У. Баумана. – СПб., 2003. – 312 с.
10. Janoff-Bulman R. The world assumptions scale / B.H. Stamm (ed.) // *Measurement of Stress, Trauma and Adaptation*. – Lutherville, MD: Sidran Press, – 1996.
11. Young J.E., Brown G. Young Schema-Questionnaire (3rd ed.) // Young J.E., *Cognitive therapy for personality disorders: A schema-focused approach*. – Rev. ed.]. – Sarasota, FL: Professional Resource Press, 1999. – P. 63–76.
12. Холмогорова А.Б. Схема-терапия Дж. Янга – один из наиболее эффективных методов помощи пациентам с пограничным расстройством личности // *Консультативная психология и психотерапия*. – 2014. – № 2. – С. 78–87.
13. Холмогорова А.Б. Концептуальный аппарат и основные принципы схема-терапии пограничного расстройства личности // *Современная терапия психических расстройств*. – 2015. – № 3. – С. 21–25.
14. Clark D.A., Beck A.T., Alford B.A. *Scientific foundations of cognitive theory and therapy of depression*. – New York: Wiley, 1999.
15. Ionescu S. (ed.). *Psychopathologies etsociete. Tendancesdans le champ de la psychopathologiesociale* // *Psychopathologies et societe. Traumatismes, evenementset situations de vie*. – Paris: Editions Vuibert, 2005. – P. 7–17.
16. Liotti G. Attachment and cognition: a guideline for the reconstruction of early pathogenic experiences in cognitive psychotherapy // *Cognitive psychotherapy. Theory and practice* / C. Perris (ed.). – Berlin, Heidelberg, NY.: Springer-Verlag, 1988. – P. 62–80.

REFERENCES

1. Bek A., Frimen A. *Cognitivnaya psihoterapiya rasstrojstv lichnosti*. – SPb.: Piter., 2003. – 312 s.
2. Beck A.T. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165. – P. 1–9.
3. Beck A.T., Dozois D.J.A. Cognitive therapy: Current status and future directions // *Ann Rev Med*. – 2011.
4. Bieling P.J., McCabe R.E., Antony M.M. *Cognitive-behavioral therapy in groups*. – New York, NY: Guilford, 2009. – 452 p.
5. Hollon S.D., Show B.F. Group cognitive therapy for depressed patients // *Cognitive Therapy of depression* / Eds. A. Beck, A. Rush, B. Shaw, G. Emry. – New York: Guilford Press, 1979. – P. 328–353.
6. Morrison A.P. Group cognitive therapy: treatment of choice or sub-optimal option? // *Behavioral and Cognitive Psychotherapy*, 2001. – Vol. 29. – P. 311–322.
7. Seligman M.E.P. Depression and learned helplessness // Friedman P.J., Katz M.M. (eds.). *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. – New-York: Wiley, 1974. – P. 83–125.
8. *Tekhnologiya psihofarmakologicheskoy i kognitivno-povedencheskoj terapii pri rasstrojstvah adaptacii depressivnogo spektra: Medicinskaya tekhnologiya* / Smirnova N.S., Chastnyj E.D., Stoyanova I.YA., Lebedeva E.V., Simutkin G.G., Surovceva A.K. – Tomsk: [Ivan Fedorov], 2016. – 46 s.
9. Blesh' L. *Depressivnye rasstrojstva: ehtiologiya i analiz uslovij vzniknoveniya* / v kn.: *Klinicheskaya psihologiya*. – 2-e mezhdunarodnoe izdanie / pod red. M. Pere, U. Baumana. – SPb., 2003 g. – 312 s.
10. Janoff-Bulman R. The world assumptions scale / B.H. Stamm (ed.) // *Measurement of Stress, Trauma and Adaptation*. – Lutherville, MD: Sidran Press, – 1996.
11. Young J.E., Brown G. Young Schema-Questionnaire (3rd ed.) // Young J.E., *Cognitive therapy for personality disorders: A schema-focused approach*. – Rev. ed.]. – Sarasota, FL: Professional Resource Press, 1999. – P. 63–76.
12. Holmogorova A.B. Skhema-terapiya Dzh. YAnga – odin iz naibolee effektivnyh metodov pomoshchi pacientam s pograničnym rasstrojstvom lichnosti // *Konsul'tativnaya psihologiya i psihoterapiya*, 2014. – № 2. – S. 78–87.
13. Holmogorova A.B. *Konceptual'nyj apparat i osnovnye principy shema-terapii pograničnogo rasstrojstva lichnosti* // *Sovremennaja terapii psihicheskikh rasstrojstv*, 2015, № 3. – S. 21–25.
14. Clark D.A., Beck A.T., Alford B.A. *Scientific foundations of cognitive theory and therapy of depression*. – New York: Wiley, 1999.
15. Ionescu S. (ed.). *Psychopathologies etsociete. Tendancesdans le champ de la psychopathologiesociale* // *Psychopathologies et societe. Traumatismes, evenementset situations de vie*. – Paris: Editions Vuibert, 2005. – P. 7–17.
16. Liotti G. Attachment and cognition: a guideline for the reconstruction of early pathogenic experiences in cognitive psychotherapy // *Cognitive psychotherapy. Theory and practice* / C. Perris (ed.). – Berlin, Heidelberg, NY.: Springer-Verlag, 1988. – P. 62–80.

17. Арнтц А., Якоб Г. Практическое руководство по схема-терапии. Методы работы с дисфункциональными режимами при личностных расстройствах. – М.: Научный мир, 2016. – 320 с.
18. Young J., Klosko J., Weishaar M. Schema therapy. – N.Y., London, 2003.
19. Баева И.А. Психология безопасности как основа анализа экстремальной ситуации // Известия РГПУ им. А.И. Герцена. – 2012. – № 145. – С. 6–18.
20. Краснянская Т.М. Психология самообеспечения безопасности: феноменология, механизмы, стратегии. Дисс. ... д-ра психол. наук. – Таганрог, 2006. – 373 с.
21. Маслоу А. Мотивация и личность. – Ростов-на-Дону: Магистр, 2017. – 352 с.
22. Сараева Н.М., Суханов А.А., Мыскина Э.А. Влияние экологической неблагоприятной среды на психологическую адаптацию человека // Вестник Российского гуманитарного научного фонда. – 2015. – № 4 (81). – С. 150–161.
23. Соломин В.П., Михайлов Л.А., Маликова Т.В., Шатровой О.В. Психологическая безопасность: учеб. пособие. – М.: Дрофа, 2008. – 284 с.
24. Стоянова И.Я., Сагалакова О.А., Труевцев Д.В., Терехина О.В., Чеканова М.О. Личностные факторы риска парасуицидальности (антивитальности) и снижения психологической безопасности студентов в образовательной среде // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2016. – № 4 (89). – С. 112–116.
25. Терехина О. В. Психологическая безопасность как фактор психического здоровья людей, проживающих в условиях риска техногенно-экологической угрозы. Автореф. дисс. ... канд. психол. наук. – Томск, 2016. – 24 с.
26. Касьяник П.М., Романова Е.В. Диагностика ранних дезадаптивных схем. – СПб.: Изд-во политехн. ун-та, 2014. – 120 с.
27. Спилбергер Ч.Д. Исследование тревожности (адаптация Ю.Л. Ханина) // Диагностика эмоционально-нравственного развития / ред. и сост. И.Б. Дерманова. – СПб., 2002. – С. 124–126.
28. Янов-Булман Р. Шкала базовых убеждений // Психодиагностика толерантности личности / под ред. Г.У. Солдатовой, Л.А. Шайгеровой. – М.: Смысл, 2008. – 172 с.
29. Вассерман Л.И., Ерышев О.Ф., Клубова Е.Б. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля. – СПб.: СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2005. – 50 с.
30. Богомаз С.А., Гладких А.Г. Психологическая безопасность и ее измерение с помощью Шкалы базисных убеждений // Вестник ТГУ. – 2009. – Вып. 318. – С. 191–195.
17. Arntz A., Yakob G. Prakticheskoe rukovodstvo po skhema-terapii. Metody raboty s disfunkcional'nymi rezhimami pri lichnostnyh rasstrojstvah. – M.: Nauchnyj mir. – 2016. – 320 s.
18. Young J., Klosko J., Weishaar M. Schema therapy. – N.Y., London, 2003.
19. Baeva I. A. Psihologiya bezopasnosti kak osnova analiza ehkstremal'noj situacii // Izvestiya RGPU im. A.I. Gercena. – 2012. – № 145. – S. 6–18.
20. Krasnyanskaya T. M. Psihologiya samoobespecheniya bezopasnosti: fenomenologiya, mekhanizmy, strategii : dis. ... d-ra psihol. nauk – Taganrog, 2006. – 373 s.
21. Maslou A. Motivaciya i lichnost'. – Rostov-na-Donu. – Magistr. – 2017. – 352 s.
22. Saraeva N. M., Suhanov A.A., Myskina E.H. Vliyanie ehkologicheskij neblagopriyatnoj sredy na psihologicheskuyu adaptaciyu cheloveka // Vestnik Rossijskogo gumanitarnogo nauchnogo fonda. – 2015. – № 4 (81). – S. 150–161.
23. Solomin V.P., Mihajlov L.A., Malikova T.V., SHatrovoj O.V. Psihologicheskaya bezopasnost': uchebnoe posobie. – M.: Drofa, 2008. – 284 s.
24. Stoyanova I.YA., Sagalakova O.A., Truevcev D.V., Terekhina O.V., CHekanova M.O. Lichnostnye faktory riska parasuicidal'nosti (antivital'nosti) i snizheniya psihologicheskoy bezopasnosti studentov v obrazovatel'noj srede // Sibirskij Vestnik psihiatrii i narkologii – 2016. – № 4 (89). – S. 112–116.
25. Terekhina O. V. Psihologicheskaya bezopasnost' kak faktor psihicheskogo zdorov'ya ludej, prozhivayushchih v usloviyah riska tekhnogenno-ehkologicheskoy ugrozy: avtorefer. dis. ... k.p.n. – Tomsk, 2016. – 24 s.
26. Kas'yanik P.M., Romanova E.V. Diagnostika rannih dezadaptivnyh skhem. – SPb.: Izd-vo Politekh. Un-ta, 2014. – 120 s.
27. Issledovanie trevozhnosti (CH. D. Spilberger, adaptaciya YU. L. Hanin) // Diagnostika ehmocional'no-nravstvennogo razvitiya / red. i sost. I. B. Dermanova. – SPb., 2002. – S. 124–126.
28. Yanov-Bulman R. Shkala bazovyh ubezhdenij // Psihodiagnostika tolerantnosti lichnosti / pod red. G.U. Soldatovoj, L.A. SHajgerovoj. – M.: Smysl, 2008. – 172 s.
29. Vasserma n L.I., Eryshev O.F., Klubova E.B. Psihologicheskaya diagnostika indeksa zhiznennogo stilya. – Spb.: Izdatel'stvo: SPbNIPNI im. V.M. Bekhtereva, 2005. – 50 s.
30. Bogomaz S. A., Gladkih A.G. Psihologicheskaya bezopasnost' i ee izmerenie s pomoshch'yu Shkaly bazisnyh ubezhdenij // Vestnik TGU. – 2009. – Vyp. 318. – S. 191–195.

Possibilities of Group Psychotherapy in Patients with Depressive Disorders

E.D. Schastnyy, N.S. Smirnova, I.Ya. Stoyanova, V.A. Rudnitsky

Mental Health Research Institute of Tomsk NRMС, Tomsk, Russia

SUMMARY:

Objective. The paper considers possibilities of metacognitive schema therapy by J. Young in the group work with patients of depressive spectrum. The aim of the psychotherapy is the formation and development of psychological security in 40 patients treated at the Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center.

Material and methods. Methods of psychodiagnosis included Beck Depression Inventory and Hopelessness Scale, the scale of self-assessment of level of anxiety by Spielberger-Khanin, World Assumptions Scale by P. Janoff-Bulman, "Early Maladaptive Schemas" by J. Young, Life Style Index by L.I. Wasserman, E.B. Klubova.

Results. Significant correlations between level of psychological security and nosology of depressive spectrum disorders are absent ($p > 0.05$). The interrelationships between degree of severity of the disorder and indices of psychological security both as a whole ($r = -0.69$; $p < 0.05$), and across separate scales: "worth of own Self" ($r = -0.51$; $p < 0.05$), "degree of self-regulation" ($r = -0.55$; $p < 0.05$) are found. The more severe the course of depression is the more severe is the distortion of image "Self" including experiencing the hopelessness, decrease of the belief in own forces, loss of control over events of own life.

Conclusions. In patients of depressive spectrum the early maladaptive schemas, emotional deprivation, emotional inhibition, unrelenting standards are revealed. It is established that severity of depressive disorder determines the degree of the impairment of psychological security and its recovery is promoted by the method of schema therapy used in the group form and directed at the reformation of cognitive structures.

KEY WORDS: depressive disorders; early maladaptive schemas; psychological security; metacognitive group psychotherapy

CONTACT: evgeny.schastnyy@gmail.com

Психотерапия стрессовых расстройств у лиц с гомосексуальной ориентацией в рамках когнитивно-поведенческого подхода

А.И. Ерзин, Е.Ю. Антохин

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра клинической психологии и психотерапии, Оренбург, Россия

РЕЗЮМЕ.

Гомосексуальная ориентация и идентичность традиционно стигматизируются во многих странах мира. Проблемы психологического характера, с которыми обращаются к специалистам люди с гомосексуальной ориентацией, охватывают широкий спектр стрессовых факторов, связанных с самоотчуждением, социальной изоляцией, дискриминацией и дефицитом социальной поддержки. Последствия стрессового воздействия очевидны: тревожные и аффективные расстройства, рискованное сексуальное поведение, алкоголизация и аутоагрессия. В статье проанализированы основные возможности применения когнитивно-поведенческого подхода к терапии стрессовых расстройств у лиц с гомосексуальной ориентацией. Представлены результаты адаптации программы психотерапевтического вмешательства (J.E. Pachankis et al.) с учетом специфики проблем пациентов с гомосексуальной ориентацией. Предварительные данные указывают на высокую эффективность данной программы, что позволяет рассматривать ее в качестве дополнительной информации для психотерапевтов, работающих с лицами, имеющими гомосексуальную ориентацию и испытывающими проблемы в связи со стигматизацией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психотерапия, стресс, когнитивно-поведенческая терапия, гомосексуальность, стигма

КОНТАКТЫ: alexerzini@gmail.com, antioh73@yandex.ru

Введение

Гомосексуальность как медицинская, психологическая, социальная и философская проблема в последние годы приобретает все большее распространение в современных исследованиях [1, 2]. Долгие годы гомосексуальное влечение и ориентация рассматривались как аномальные формы полового поведения, и в настоящее время такой взгляд, как показывает наш опыт, весьма распространен, в том числе среди ученых и практиков [2]. Тем не менее рядом ученых неоднократно делались попытки пересмотра позиций относительно этого явления с уклоном в гуманизацию гомосексуальности и призывом вывести ее из списка «патологических явлений» [3, 4]. Отчасти это дало свой результат: в 1974 г. гомосексуальность была исключена из перечня психических заболеваний в DSM-II, а в 1998 г. – в МКБ-10. Вместе с тем современные общественные представления еще далеки от трансформации взглядов на гомосексуальность в сторону ее депатологизации и декриминализации, и гомосексуальность по-прежнему воспринимается большинством представителей различных культур как признак «ненормальности», «болезни», «помешательства» и пр. Это является основной причиной стигматизации, гомофобии и дискриминации людей с гомосексуальной ориентацией.

Начиная с подросткового и юношеского возраста у лиц с гомосексуальной ориентацией значительно чаще, чем у людей с гетеросексуальной ориента-

цией, возникают различные формы психических расстройств, таких как депрессия и социофобия [5, 6]. Это сочетается с рискованным для здоровья поведением, в том числе со злоупотреблением алкоголем, сексуальной распущенностью и небезопасным сексом. Это представляет угрозу для здоровья лиц с гомосексуальной ориентацией [7–9]. Исследователи определили источник нарушений психического здоровья сексуальных меньшинств, который заключается в большем воздействии стрессовых факторов на лиц с гомосексуальной ориентацией. Как правило, стрессогенная ситуация связана со стигмой [10, 11]. «Навешивание ярлыков» психически ненормального чаще всего осуществляется различными социальными институтами, в связи с чем в зарубежной литературе такой феномен обозначается как «структурная стигма» [12]. Данная форма стигматизации нередко лишает сексуальные меньшинства равных прав и возможностей по сравнению с гетеросексуалами. Структурная стигма, в свою очередь, оправдывает дискриминацию в семьях, религиозных общинах, школах, на рабочих местах и в повседневных ситуациях социального взаимодействия, повышая стресс и, следовательно, негативно влияя на психическое здоровье сексуальных меньшинств.

В теории стресса сексуальных меньшинств утверждается, что социальная стигма ставит под угрозу здоровье лиц с гомосексуальной ориентацией (а также бисексуальных, трансгендерных лиц) через

Исследование поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований (№ 16-36-01050).

определенные психосоциальные процессы, которые вызывают стресс [13]. Некоторые из этих процессов специфичны для представителей ЛГБТ (ЛГБТ – лесбиянки, геи, бисексуалы и трансгендерные лица), такие как интернализированная гомофобия [14], восприимчивость к стигматизации [14] и необходимость скрывать свою сексуальную ориентацию [15]. Эти когнитивные, эмоциональные и поведенческие влияния стресса на сексуальные меньшинства связаны с проблемами психического здоровья и рискованным поведением [16, 17]. Тем не менее другие когнитивные, аффективные и поведенческие эффекты стресса не являются специфическими для ЛГБТ-лиц и служат универсальными факторами риска проблем психического здоровья [10]. Как бы то ни было, лица с гомосексуальной ориентацией с юности сообщают о чувстве безнадежности, навязчивых мыслях и социальной изоляции по сравнению с гетеросексуалами. Это объясняет большое количество обращений лиц с гомосексуальной ориентацией к специалистам по поводу проблем психического здоровья [12].

Поскольку теоретически воздействия стресса и связанные с ними универсальные факторы риска можно изменить, проверка эффективности лечения, направленного на них, представляет собой многообещающее направление в плане улучшения показателей психического здоровья лиц с гомосексуальной ориентацией и снижения рисков возникновения у них коморбидных расстройств [12]. Несмотря на то что существуют профессиональные принципы руководства по психотерапии для ЛГБТ-сообщества, которые дали положительный результат в клинической практике [18], в настоящее время воплощение этого руководства в общую практику невозможно [19]. Это значительное упущение, поскольку лица с гомосексуальной ориентацией чаще обращаются к психологам и другим специалистам по сравнению с гетеросексуальными людьми [19]. Эффективность существующих вмешательств в области психического здоровья применительно к сексуальным меньшинствам и возможность их адаптации к решению трудностей, возникающих на когнитивном, аффективном и поведенческом уровнях, испытываемых лицами с гомосексуальной ориентацией, еще предстоит определить.

Преимущества когнитивно-поведенческой терапии гомосексуальных пациентов

Когнитивно-поведенческая терапия хорошо подходит для коррекции когнитивных, аффективных и поведенческих последствий стресса у лиц с гомосексуальной ориентацией по целому ряду причин [16]. Во-первых, когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ) позволяет определить неадаптивные копинги в совокупности с депрессией и поведением, связанным с риском для здоровья, которое лица с гомосексуальной ориентацией используют для преодоления стресса. Во-вторых, КБТ дает клиентам возможность справляться со стрессовыми воздействиями путем

улучшения самоэффективности. В-третьих, КБТ поощряет развитие адаптивных когнитивных, эмоциональных и поведенческих реакций, которые выводят из стресса лиц с гомосексуальной ориентацией и благотворно влияют на их здоровье. В-четвертых, КБТ нацелена на факторы риска, в большей степени влияющие именно на сексуальные меньшинства. Поэтому поощрение адаптивных реакций на стигму, таких как обнаружение источника психологических проблем, а также обучение стратегии уменьшения неадекватных стрессовых реакций (интернализированная гомофобия или низкая фрустрационная толерантность), рассматриваются в качестве основных задач КБТ в этой области [16]. Однако, несмотря на несколько успешных исследований, затрагивающих КБТ [20], эффективность этой формы психотерапии для снижения стресса у секс-меньшинств еще не до конца изучена.

Программа когнитивно-бихевиоральной терапии, адаптированная для работы с ЛГБТ-клиентами

Позволим себе привести в качестве примера результаты исследования эффективности КБТ, применяемой по отношению к ЛГБТ-клиентам, которое было проведено J.E. Pachankis с коллегами [17]. В этом исследовании рассмотрена потенциальная эффективность КБТ-подхода к тому, чтобы адаптировать к стрессу лиц молодого возраста с гомосексуальной ориентацией. Юность – это период развития, в котором формируются модели поведения, при этом стресс, влияющий на личность, в таком возрасте может особенно заметно влиять на психическое здоровье [16]. Вмешательства, направленные на то, чтобы помочь молодым лицам с гомосексуальной ориентацией справляться со стрессом и проблемами, характерными для их возраста, могут формировать позитивные модели поведения, которые предотвращают развитие психических расстройств [6].

Учитывая более ранние адаптированные версии КБТ по отношению к влиянию стресса на психическое здоровье сексуальных меньшинств, J.E. Pachankis с коллегами [17] провел длительный эксперимент в целях определения предварительной эффективности терапии и потенциальных трудностей, которые могут возникнуть в процессе ее реализации. Авторы работы сосредоточились на таких негативных последствиях стресса, как депрессия, тревога, алкоголизация, сексуальная расторможенность. Внимание было сфокусировано на лечении молодых и взрослых лиц с гомосексуальной ориентацией с учетом того, что различия в психическом здоровье, связанные с сексуальной ориентацией, проявляются в онтогенезе относительно рано [21].

Суть интервенции базировалась на разработанной авторами программе ESTEEM (*Effective Skills to Empower Effective Men*), представляющей собой терапию, состоящую из 10 сессий и основанную на Унифицированном протоколе трансдиагностического лечения эмоциональных расстройств [22].

Это индивидуальная когнитивно-поведенческая терапия, направленная на развитие стрессоустойчивости, способностей управления эмоциями; коррекцию неадаптивных когнитивных, аффективных и поведенческих моделей избегания; усиление мотивации и самоэффективности [23]. Протокол способствует этим изменениям посредством повышения мотивации, обретения контроля над ситуацией, когнитивной реструктуризации, осознанности и методам самоконтроля, основанным на когнитивно-поведенческих моделях и методах изменения поведения. J.E. Rachankis и его коллеги [16] адаптировали протокол специально для работы с влиянием стигмы на лиц с гомосексуальной ориентацией. В частности, модули протокола были преобразованы с целью помощи участникам научиться:

- выявлять стресс;
- отслеживать когнитивные, эмоциональные и поведенческие реакции на него с акцентом на избегающем поведении;
- объяснять собственные трудности принадлежностью к группе ЛГБТ, а не личной ответственностью.

Адаптация была введена в учебные пособия по унифицированному протоколу [22]; эта адаптация служит руководством терапевта для каждой сессии. Содержание ESTEEM в краткой форме представлено ниже [17].

1-я сессия посвящена обсуждению основных проблем психического и сексуального здоровья; поиску мотивации для решения этих вопросов; рассмотрению уникальных сильных сторон характера участников.

На 2-й сессии рассматриваются последствия влияния стресса на здоровье, конкретные проявления стресса и эффективные стратегии его преодоления.

3-я сессия посвящена информации о воздействии стресса на эмоциональное состояние представителей секс-меньшинств.

4-я сессия информирует о воздействии стресса на поведение и предлагает обучаться навыкам осознанности, сосредоточенности на настоящем.

5-я сессия направлена на повышение осведомленности о когнитивном воздействии стресса и предлагает основы способы когнитивной реструктуризации.

6-я сессия предлагает участникам провести анализ воздействия эмоций на психическое и сексуальное здоровье, а также учит контролировать эмоции, которые порождают стресс.

На 7-й сессии основное внимание уделяется избегающему поведению.

8-я сессия посвящена поведенческим экспериментам, позволяющим участникам оказаться в ситуациях, которых ранее они тщательно старались избегать.

9-я сессия продолжает поведенческие эксперименты с акцентом на развитии навыков ассертивности.

На 10-й сессии рассматриваются новые когнитивные, эмоциональные и поведенческие стратегии преодоления стресса и их применение для будущих ситуаций [16].

Помимо этого психотерапевт после каждой сессии дает домашнее задание для закрепления полученных навыков.

Как показали результаты, участие в ESTEEM значительно уменьшило депрессивные симптомы, в некоторой степени решило проблему злоупотребления алкоголем, сексуальной распущенности и незащищенного анального секса со случайными партнерами, повысило эффективность использования презервативов. Депрессивные симптомы, алкоголизация и сексуальная импульсивность показали клинически значимые улучшения. ESTEEM продемонстрировала значительно большее улучшение, чем ожидалось в отношении симптомов тревоги и тяжелого злоупотребления алкоголем в течение трех месяцев. Эти кратковременные результаты терапии ESTEEM представляют собой перспективный инструмент общественного здравоохранения, учитывая постоянное изменение обстоятельств жизни, эмоциональные и финансовые проблемы отношения к сексуальному здоровью, а также социальные последствия стигмы [10].

Сильные стороны ESTEEM заключаются в том, что ее адаптация основана на консультации с психологами и психотерапевтами, а также членами ЛГБТ-сообщества. Практические преимущества основаны на трансдиагностической платформе, что позволяет унифицировать процесс обучения психологов и психотерапевтов, предоставляя набор готовых модулей.

В то время как программа ESTEEM показала свою эффективность, по сравнению с ожидаемым результатом она не значительно уменьшила воздействие стресса на когнитивные, эмоциональные и поведенческие процессы, а также универсальные факторы риска нарушений психического здоровья, с которыми ESTEEM, как предполагалось, должна была работать более эффективно. Тем не менее эффекты лечения для всех последствий стресса среди секс-меньшинств находились в заданном направлении, а сравнение состояния клиентов до и после терапии показало значительное улучшение в отношении стигма-связанного стресса, неспецифического для ЛГБТ-лиц стресса, но не в отношении дисрегуляции эмоций и желания скрывать свою сексуальную ориентацию. Авторы работы предполагают, что для успешного выявления позитивного влияния терапии на интернализованную гомофобию, дисрегуляцию эмоций и уверенность в себе необходима более обширная выборка участников [12].

Сопоставление ESTEEM с неадаптированной формой когнитивной поведенческой терапии, такой как унифицированный протокол, позволит установить, улучшают ли состояние стресса результаты лечения по сравнению с существующими методами терапии.

Наконец, изучение эффективности программы ESTEEM, специально адаптированной к другим группам сексуальной ориентации, включая лесбиянок и бисексуальных женщин, транссексуалов, обращающихся за лечением, расширит перспективы этой терапии во всем спектре гендерного разнообразия.

Заключение

Следует уточнить, что стигматизация сексуальных меньшинств в последние годы уменьшается в развитых странах [24]. Это представляет собой важную задачу общественного здравоохранения в культурах, которые можно считать демократическими. Однако до тех пор, пока стигма не будет полностью искоренена, лица с гомосексуальной ориентацией по-прежнему будут испытывать проблемы с психическим

здоровьем и связанные с ними психосоциальные последствия по сравнению с гетеросексуалами. Представленная здесь программа психотерапии в рамках когнитивно-поведенческого подхода в настоящее время не адаптировалась на российской выборке и пока может служить дополнительной информацией для психотерапевтов. При этом данная программа видится нам как многообещающий способ обучения ЛГБТ-лиц совладению с негативными последствиями стигматизации.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Ерзин А.И., Антохин Е.Ю., Семенова Т.С. Защитные механизмы и проактивные копинг-стратегии у подростков-гомосексуалов // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2017. – Т. XLIX. – № 4. – С. 46–48.
2. Ерзин А.И., Антохин Е.Ю. К вопросу психоаналитической терапии гомосексуальных пациентов // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2017. – Т. XLIX, № 4. – С. 86–88.
3. Кон И.С. О нормализации гомосексуальности // Сексология и сексопатология. – 2003. – № 2. – С. 2–12.
4. Белкин А.И. Третий пол. Судьба пасынков Природы. – М.: Издательство «Олимп», 2000. – 432 с.
5. Fergusson D.M., Horwood L., Ridder E.M., Beautrais A.L. Sexual orientation and mental health in a birth cohort of young adults // Psychological Medicine. – 2005. – Vol. 35, No. 07. – P. 971–981.
6. Saewyc E.M. Research on adolescent sexual orientation: Development, health disparities, stigma, and resilience // Journal of Research on Adolescence. – 2011. – Vol. 21, No. 1. – P. 256–272.
7. Mustanski B., Garofalo R., Herrick A., Donenberg G. Psychosocial health problems increase risk for HIV among urban young men who have sex with men: preliminary evidence of a syndemic in need of attention // Annals of Behavioral Medicine. – 2007. – Vol. 34, No. 1. – P. 37–45.
8. Parsons J.T., Rendina H.J., Moody R.L., Ventuneac A., Grov C. Syndemic production and sexual compulsivity/hypersexuality in highly sexually active gay and bisexual men: Further evidence for a three group conceptualization // Archives of Sexual Behavior in press.
9. Stall R., Mills T.C., Williamson J., Hart T., Greenwood G., Paul J., Catania J.A. Association of co-occurring psychosocial health problems and increased vulnerability to HIV/AIDS among urban men who have sex with men // American Journal of Public Health. – 2003. – Vol. 93, No. 6. – P. 939–942.
10. Hatzenbuehler M.L., McLaughlin K.A., Keyes K.M., Hasin D.S. The impact of institutional discrimination on psychiatric disorders in lesbian, gay, and bisexual populations: a prospective study // American Journal of Public Health. – 2010. – Vol. 100, No. 3. – P. 452–459.
11. Meyer I.H., Schwartz S., Frost D.M. Social patterning of stress and coping: Does disadvantaged social statuses confer more stress and fewer coping resources? // Social Science & Medicine. – 2008. – Vol. 67, No. 3. – P. 368–379.
12. Hatzenbuehler M.L., McLaughlin K.A. Structural stigma and hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis reactivity in lesbian, gay, and bisexual young adults // Annals of Behavioral Medicine. – 2014. – Vol. 47, No. 1. – P. 39–47.
13. Meyer I.H. Prejudice, social stress, and mental health in lesbian, gay, and bisexual populations: conceptual issues and research evidence // Psychological Bulletin. – 2003. – Vol. 129, No. 5. – P. 674–697.
14. Newcomb M.E., Mustanski B. Moderators of the relationship between internalized homophobia and risky sexual behavior in men who have sex with men: a meta-analysis // Archives of Sexual Behavior. – 2011. – Vol. 40, No. 1. – P. 189–199.
15. Pachankis J.E., Goldfried M.R., Ramrattan M. Extension of the rejection sensitivity construct to the interpersonal functioning of gay men // Journal of Consulting and Clinical Psychology. – 2008. – Vol. 76. – P. 306–317.
16. Pachankis J.E., Hatzenbuehler M.L., Starks T.J. The influence of structural stigma and rejection sensitivity on young sexual minority men's daily tobacco and alcohol use // Social Science & Medicine. – 2014. – Vol. 103. – P. 67–75.
17. Pachankis J.E., Rendina H.J., Restar A., Ventuneac A., Parsons J.T. A minority stress – emotion regulation model of sexual compulsivity among highly sexually active gay and bisexual men // Health Psychology. – 2015.
18. American Psychological Association. Guidelines for psychological practice with lesbian, gay, and bisexual clients. Washington, DC // American Psychological Association. – 2012.
19. Cochran S.D. Emerging issues in research on lesbians' and gay men's mental health: Does sexual orientation really matter? // American Psychologist. – 2001. – Vol. 56, No. 11. – P. 931–947.
1. Erzin A.I., Antohin E.Yu., Semenova T.S. Zashchitnye mekhanizmy i proaktivnye koping-strategii u podrostkov-gomoseksualov // Nevrologicheskij vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva. – 2017. – T. XLIX. – № 4. – S. 46–48.
2. Erzin A.I., Antohin E.Yu. K voprosu psihoanaliticheskoj terapii gomoseksual'nyh pacientov // Nevrologicheskij vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva. – 2017. – T. XLIX, № 4. – S. 86–88.
3. Kon I.S. O normalizacii gomoseksual'nosti // Seksologiya i seksopatologiya. – 2003. – № 2. – S. 2–12.
4. Belkin A.I. Tretij pol. Sud'ba pasynkov Prirody. – M.: Izdatel'stvo «Olimp», 2000. – 432 s.
5. Fergusson D.M., Horwood L., Ridder E.M., Beautrais A.L. Sexual orientation and mental health in a birth cohort of young adults // Psychological Medicine. – 2005. – Vol. 35, No. 07. – P. 971–981.
6. Saewyc E.M. Research on adolescent sexual orientation: Development, health disparities, stigma, and resilience // Journal of Research on Adolescence. – 2011. – Vol. 21, No. 1. – P. 256–272.
7. Mustanski B., Garofalo R., Herrick A., Donenberg G. Psychosocial health problems increase risk for HIV among urban young men who have sex with men: preliminary evidence of a syndemic in need of attention // Annals of Behavioral Medicine. – 2007. – Vol. 34, No. 1. – P. 37–45.
8. Parsons J.T., Rendina H.J., Moody R.L., Ventuneac A., Grov C. Syndemic production and sexual compulsivity/hypersexuality in highly sexually active gay and bisexual men: Further evidence for a three group conceptualization // Archives of Sexual Behavior in press.
9. Stall R., Mills T.C., Williamson J., Hart T., Greenwood G., Paul J., Catania J.A. Association of co-occurring psychosocial health problems and increased vulnerability to HIV/AIDS among urban men who have sex with men // American Journal of Public Health. – 2003. – Vol. 93, No. 6. – P. 939–942.
10. Hatzenbuehler M.L., McLaughlin K.A., Keyes K.M., Hasin D.S. The impact of institutional discrimination on psychiatric disorders in lesbian, gay, and bisexual populations: a prospective study // American Journal of Public Health. – 2010. – Vol. 100, No. 3. – P. 452–459.
11. Meyer I.H., Schwartz S., Frost D.M. Social patterning of stress and coping: Does disadvantaged social statuses confer more stress and fewer coping resources? // Social Science & Medicine. – 2008. – Vol. 67, No. 3. – P. 368–379.
12. Hatzenbuehler M.L., McLaughlin K.A. Structural stigma and hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis reactivity in lesbian, gay, and bisexual young adults // Annals of Behavioral Medicine. – 2014. – Vol. 47, No. 1. – P. 39–47.
13. Meyer I.H. Prejudice, social stress, and mental health in lesbian, gay, and bisexual populations: conceptual issues and research evidence // Psychological Bulletin. – 2003. – Vol. 129, No. 5. – P. 674–697.
14. Newcomb M.E., Mustanski B. Moderators of the relationship between internalized homophobia and risky sexual behavior in men who have sex with men: a meta-analysis // Archives of Sexual Behavior. – 2011. – Vol. 40, No. 1. – P. 189–199.
15. Pachankis J.E., Goldfried M.R., Ramrattan M. Extension of the rejection sensitivity construct to the interpersonal functioning of gay men // Journal of Consulting and Clinical Psychology. – 2008. – Vol. 76. – P. 306–317.
16. Pachankis J.E., Hatzenbuehler M.L., Starks T.J. The influence of structural stigma and rejection sensitivity on young sexual minority men's daily tobacco and alcohol use // Social Science & Medicine. – 2014. – Vol. 103. – P. 67–75.
17. Pachankis J.E., Rendina H.J., Restar A., Ventuneac A., Parsons J.T. A minority stress – emotion regulation model of sexual compulsivity among highly sexually active gay and bisexual men // Health Psychology. – 2015.
18. American Psychological Association. Guidelines for psychological practice with lesbian, gay, and bisexual clients. Washington, DC // American Psychological Association. – 2012.
19. Cochran S.D. Emerging issues in research on lesbians' and gay men's mental health: Does sexual orientation really matter? // American Psychologist. – 2001. – Vol. 56, No. 11. – P. 931–947.

20. Walsh K., Hope D.A. LGB-affirmative cognitive behavioral treatment for social anxiety: A case study applying evidence-based practice principles // *Cognitive and Behavioral Practice*. – 2010. – Vol. 17, No. 1. – P. 56–65.
21. Fergusson D.M., Horwood L.J., Beautrais A.L. Is sexual orientation related to mental health problems and suicidality in young people? // *Archives of General Psychiatry*. – 1999. – Vol. 56, No. 10. – P. 876–880.
22. Barlow D.H., Farchione T.J., Fairholme C.P., Ellard K.K., Boisseau C.L., Allen L.B., May J.T.E. Unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders: Therapist guide. – Oxford University Press, 2010.
23. Farchione T.J., Fairholme C.P., Ellard K.K., Boisseau C.L., Thompson-Hollands J., Carl J.R., Barlow D.H. Unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders: A randomized controlled trial // *Behavior Therapy*. – 2012. – Vol. 43, No. 3. – P. 666–678. Pew Research Center. Gay marriage and homosexuality. – 2013. – Retrieved from: www.pewresearch.org/topics/gay-marriage-and-homosexuality/ (accessed 23.12.2017).
24. Pew Research Center. Gay marriage and homosexuality. – 2013. – Retrieved from: www.pewresearch.org/topics/gay-marriage-and-homosexuality/ (accessed 23.12.2017).

Psychotherapy of persons with Homosexual Orientation within the Framework of the Cognitive-behavior Approach

A.I. Erzin, E.Yu. Antokhin

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

SUMMARY:

Homosexual orientation and identity are stigmatized in many countries around the world. The psychological problems with which homosexuals turn to specialists cover a wide range of stress factors related to self-alienation, social isolation, discrimination and poor social support. The consequences of stress are obvious: anxiety and affective disorders, risky sexual behavior, alcohol abuse and autoaggression. The article analyzes the main possibilities of using the cognitive-behavioral approach to the therapy of stress disorders in persons with homosexual orientation. The results of adaptation of the program of psychotherapeutic intervention (J.E. Pachankis et al.) are presented taking into account the specifics of the problems of homosexual patients. Preliminary data indicate the high effectiveness of this program, which allows it to be recommended as one of the methods of psychological work with homosexuals experiencing problems due to stigmatization.

KEY WORDS: psychotherapy, stress, cognitive-behavioral therapy, homosexuality, stigma

CONTACTS: alexerzini@gmail.com, antioh73@yandex.ru

Палиперидона пальмитат в терапии первого эпизода параноидной шизофрении (клинический случай)

Я.С. Козлов, Е.Ю. Антохин, В.Г. Будза, Е.М. Крюкова, С.В. Паляева

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница № 1, Россия

РЕЗЮМЕ.

В публикации описан пациент с впервые возникшим параноидным синдромом в рамках параноидной шизофрении. Лечение галоперидолом привело к дезактуализации бредовых идей, но вызвало развитие экстрапирамидных расстройств. После прекращения приема антипсихотика возникло усложнение психопатологической симптоматики с развитием вербального псевдогаллюциноза. Перевод с терапии галоперидолом на инъекции палиперидона пальмитата (ксеплион) привел к редукции психопродуктивной симптоматики, нежелательных явлений предшествующей терапии, стабилизации состояния пациента с первым приступом шизофрении. Использование палиперидона пальмитата (ксеплион) способствовало формированию стабильной ремиссии и восстановлению социального функционирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай, галоперидол, палиперидона пальмитат, параноидная шизофрения.

КОНТАКТ: synergist@yandex.ru

На протяжении нескольких последних лет проблеме первого психотического эпизода шизофрении посвящено немало исследований. В настоящее время доказано, что первые пять лет заболевания являются основополагающими в плане прогноза исхода этого изначально считавшегося тяжелым инвалидизирующего психического заболевания [1–3]. В этой связи многие исследования убедительно показали, что при правильном терапевтическом сопровождении больных с первым психотическим эпизодом можно добиться качественной ремиссии и, согласно концепции *recovery*, особенно при выраженном личностно-социальном восстановлении, практически полного выздоровления с сохранением полноценного социального функционирования [4, 5]. Фактически при сопровождении больных шизофренией закреплено понятие комплексной терапии, основанной на биопсихосоциальной концепции психической патологии, включающей сочетание биологической (прежде всего фармакологической), психологической и психосоциальной терапии, качественно реализуемой в модели отделений/клиник первого эпизода болезни [2]. Одна из первых таких клиник в России на протяжении последних 15 лет активно функционирует в г. Оренбурге [1]. Организации работы клиники посвящено множество научных публикаций, обобщенных в 2014 году в изданной к 140-летию психиатрической службы Оренбуржья хрестоматии «Психиатрия на рубеже веков в трудах оренбургских психиатров» [6]. В настоящее время на базе клиники первого эпизода болезни ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница № 1» («ООКПБ № 1») продолжают научные исследования, в том числе в области изучения не только психопатологии и патопсихологии первого эпизода шизофрении, но и нейропсихологии и патофизиологии заболевания.

Одним из ключевых достоинств модели клиники первого эпизода болезни, с нашей точки зрения, является возможность быстрого и качественного вне-

дрения в широкую психиатрическую практику новых достижений науки, в том числе как разрабатываемых на базе клиники подходов к комплексной диагностике и терапии [6, 7]. Неоспоримым преимуществом Оренбургской модели клиники первого эпизода является ступенчато-преемственное совмещение стационарного и амбулаторного сопровождения пациентов [1, 6, 8]. Одно из главных достоинств данной модели – лучшая комплаентность пациентов. Отказ от фармакотерапии либо несоблюдение режима приема лекарств приводит к обострениям заболевания, частота которых имеет критически важное значение для снижения социального функционирования [9–13]. В ряде исследований показано, что даже в рамках сопровождения больных с первым психотическим эпизодом в указанных моделях клиники первого эпизода от 20 до 50 % пациентов не соблюдают режим терапии [3, 9, 14, 15]. Причины низкой комплаентности могут быть самыми разнообразными, но в числе ведущих по-прежнему остаются недостатки лекарственной терапии, такие как побочные действия/нежелательные явления препарата, а также удобство его приема [9, 16–18]. В силу этих обстоятельств имеется ряд преимуществ применения у пациентов антипсихотиков-пролонгов. Как отмечает М.А. Морозова [19], «...есть значительное число рациональных доводов в пользу того, что пролонгированные формы антипсихотических средств следует назначать только по достижению стабильного состояния больного – непосредственно перед выпиской из стационара. Однако если врач располагает надежными данными о переносимости больным предлагаемого средства, лекарственные формы длительного высвобождения могут оказаться предпочтительной альтернативой значительно раньше – сразу после выхода из острого психотического состояния». Именно таким препаратом, согласно многим данным, является новый антипсихотик с пролонгированным действием – палиперидон пальмитата (ксеплион) [14, 16, 19–30].

Использование дюранных форм препаратов позволяет значительно увеличить вероятность достижения качественной ремиссии, прежде всего за счет гарантированного соблюдения пациентом режима антипсихотического лечения [31—33]. При проведении длительной терапии инъекционный пролонгированный антипсихотик создает меньше пиковых колебаний концентрации в плазме, что обеспечивает надежный антипсихотический эффект [14, 34, 35]. Палиперидона пальмитат (ксеплион) обладает широкой эффективностью, достаточной для воздействия на весь спектр шизофренической симптоматики, и хорошо переносится. Пациент надолго сохраняет достойное качество жизни, не опасаясь тяжелых побочных эффектов [36]. Многие исследования, в том числе и в России, продемонстрировали высокую эффективность палиперидона пальмитата (ксеплион) [19, 21, 22, 25, 28, 30], в частности, исследование PROSIPAL показало, что 85 % пациентов на монотерапии препаратом не имели обострений шизофрении в течение двух лет. Таким образом, терапия палиперидона пальмитатом (ксеплион) позволила гораздо большему числу пациентов надолго забыть о больнице и вернуться к нормальной жизни, сохраняя стабильное состояние без обострений [37]. Отмечено, что палиперидона пальмитат (ксеплион) работает уже с первого дня терапии, что отменяет необходимость таблетированного прикрытия и дает возможность применять терапию этим препаратом в подострую фазу. Это существенно отличает препарат от распространенной в нашей стране инъекционной пролонгированной формы рисперидона (Рисполепт Конста) [38]. К 8-му дню достигается рабочая терапевтическая концентрация, достаточная для купирования позитивных и негативных симптомов шизофрении [39]. Таким образом, а уже на 8-й день терапии палиперидона пальмитатом (ксеплион) можно наблюдать заметное снижение выраженности психопатологической симптоматики.

А.С. Аведисова в изучении эффектов психофармакотерапии выделяет два основных направления [40]. Первое, появившееся почти сразу после начала применения препаратов, – это изучение общих закономерностей действия психофармакологических средств (рандомизированные, контролируемые плацебо, референтным препаратом или стандартным лечением исследования). В рамках этого направления созданы классификации психотропных препаратов (по химическому строению, фармакологическому действию, клиническому применению). Второе направление в изучении психотропных препаратов (обсервационные натуралистические исследования), которое только в последние годы стало предметом пристального внимания, направлено на анализ не общих закономерностей, а особенностей их действия у конкретного больного. В рамках этого направления исследуются совсем иные проблемы – выделение и анализ роли предикторов эффективности и переносимости терапии, вопросы лекарственной резистентности психических расстройств, терапевтического прогноза и индивидуализации терапевтического воздействия, анализ роли неспецифических факторов терапии. Это направление часто рассма-

тривают в рамках концепции индивидуальной чувствительности к психотропным средствам. Понимание разных, но не противоречащих, а дополняющих друг друга целей и методик проведения рандомизированных и обсервационных исследований обеспечивает получение взаимодополняющих данных о воздействии психотропного препарата и эффективности терапии в целом. Именно представление клинических случаев из рутинной практики является одним из важных факторов обмена информацией в психиатрической среде, помогая практическим врачам более качественно ориентироваться в относительно быстро меняющемся психофармакотерапевтическом сопровождении пациентов [8, 10, 26, 27, 41].

Клинический случай

Пациент К., 1977 г.р. (41 год). Находился на лечении в ГБУЗ «ООКПБ № 1» дважды.

Анамнез. Родной брат неоднократно лечился в психиатрической больнице в связи с параноидной формой шизофрении, покончил жизнь самоубийством по бредовым мотивам в 2002 г. Пациент родился младшим из двух детей. Отец умер от онкологического заболевания, мать по характеру спокойная, рассудительная, замкнутая. Развивался соответственно возрасту, учился преимущественно на «удовлетворительно», классы не дублировал. Окончил 9 классов, училище по специальности слесаря по ремонту подвижного состава. Заочно учился в Самарском институте путей сообщения, окончил его в 2007 г., получив специальность инженер-энергетика. Женится в 21 год, имеет дочерей 14 и 7 лет. По характеру малообщительный, не вспыльчивый, отходчивый, не злопамятный, не ревнивый, заботливый.

Состояние изменилось остро, без внешней видимой причины в августе 2017 г., когда стал подозрительным, считал, что кто-то преднамеренно «портит автомобиль» ему и жене, в доказательство приводил найденные в поддоне двигателя камни, гвоздь в крышке, мелкие проколы крышек. Позже начал ревновать жену, следил за ней, спрашивал, где и с кем она находилась во время рабочего дня и после работы, конфликтовал. В сентябре 2017 г. уехал к родственникам в село, жаловался им, что «амбалы жены» его преследуют, опасался, что его «могут убить». Вернувшись домой, велел выбросить варенье, подаренное матерью жены, так как был убежден, что «... но отравленное», сообщал детям о намерении развестись. Заявлял, что ему необходимо провести гемодиализ, так как его «кто-то травит наркотиками», вследствие чего он «ощущает» отсутствие сил. Ходил босиком в церковь, купался в источнике для «исцеления». Во время очередного конфликта жена вызвала бригаду скорой медицинской помощи, пациент был госпитализирован в общепсихиатрическое отделение ГБУЗ «ООКПБ № 1» в добровольном порядке, где находился впервые в течение 10 дней.

При госпитализации был ориентирован верно, полностью понимал, что находится в психиатрической больнице. Никаких жалоб на здоровье не предъявлял. Рассказывал, что жена отказывает ему в близости, задерживается на работе, ходит без него на корпоративы. Когда он пытался склонить ее к близо-

сти, жена якобы вызывала полицию, а затем и психиатров. Отрицал агрессивные действия в отношении жены, угрозы в ее адрес, слежку за ней. Сообщил, что в приемном покое дал письменное согласие на госпитализацию, чтобы «здесь разобраться, что происходит в семье», почему жена так себя ведет и кто в этом виноват, при этом сразу же согласился на прием лекарств. Получал лечение галоперидолом в таблетках 40 мг/сут и тригексифенидилем 8 мг/сут.

В результате проводимой терапии в отделении был спокоен, фон настроения преимущественно оставался ровным. Жалоб не предъявлял, смотрел телепередачи, формально общался с другими пациентами, предпочитал находиться в одиночестве в пределах палаты. Обстановкой тяготился мало. Активно бредовых идей не высказывал, ревность к жене отрицал, пояснял, что всегда был ревнивым и что всегда «очень не любил» тещу. Предполагал, что дома был «суп с горчинкой», потому что жена и теща подмешивали какие-то лекарства с целью «его лечения», так как он себя «возможно, странно вел». С женой на свиданиях был приветлив, заявлял врачу, что «жена на измену неспособна». Находился в лечебных отпусках, дома вел себя упорядоченно, был доброжелательным с женой, заявлял, что не может поверить, что «такое со мной происходило», но подробно об этом не говорил, выполнял повседневную работу, жаловался на быструю утомляемость. На 10-й день госпитализации написал заявление об отказе от лечения в условиях круглосуточного стационара, был выписан с рекомендациями наблюдать у психиатра психоневрологического диспансера, принимать галоперидол 20 мг/сут, тригексифенидил 4 мг/сут с последующим переходом на терапию атипичными антипсихотиками. В поведении был внешне упорядочен, охотно общался с женой, детьми, был доброжелателен, спокоен. Через 3 дня после выписки стал отмечать постоянное желание двигать, все время ходил по дому, иначе возникали неприятные ощущения в теле, преимущественно в мышцах ног. Решил, что данные ощущения возникают от приема галоперидола, перестал его принимать. Неприятные ощущения уменьшились, но на следующий день начал эпизодически слышать внутри головы бесполой «голос», который комментировал его действия. Возобновил прием галоперидола в дозе 10 мг/сут. В дальнейшем возникли трудности сосредоточения, ощущал «путаницу» мыслей, ночью долго не мог уснуть, спал с частыми пробуждениями. Через несколько дней услышал «голос», приказывающий пациенту совершить суицид, перерезав горло. Самостоятельно обратился в приемный покой ГБУЗ «ООКПБ №1», был госпитализирован в Клинику первого эпизода.

Психический статус при госпитализации. Самостоятельно сообщил, что дома не принимал некоторое время галоперидол, так как считал, что с ним связано плохое физическое самочувствие (слабость, вялость, дискомфорт в теле). Стал слышать внутри головы мужской «голос», который комментировал его действия, затем приказывал ему нанести себе самоповреждение, перерезать себе горло. Эмоционально однообразен, монотонно улыбался, без ми-

мической реакции сообщал о «голосах», приказывающих совершить суицид. Предполагал, что «голос» являлся следствием его болезни. Считал, что нуждается в психиатрической помощи, просил о круглосуточном наблюдении, так как опасался возобновления «голоса», просил о замене галоперидола другим препаратом в связи с его плохой переносимостью, неприятными ощущениями в теле, слабостью, вялостью. Объяснял, что в прошлом настаивал на выписке, так как «чувствовал себя хорошо» и «надеялся, что выздоровел».

В день госпитализации пациенту был назначен палиперидон (инвега) перорально в дозе 6 мг/сут, который на третий день был отменен, и больной был переведен на инъекции палиперидона пальмитата (ксеплион) в начале в дозе 150 мг, а через неделю – вторая инъекция в дозе 100 мг. В первые 5 дней стационарного лечения в качестве гипнотика вечером получал залеплон в дозе 10 мг/сут.

В отделении был одинок, пассивен, эпизодически бесцельно бродил по холлу. С окружающими общался очень мало, формально. С начала терапии палиперидоном (инвега) не отмечал неприятных ощущений в теле. Через 4 дня уменьшилась частота и продолжительность «голосов», они стали звучать «тише», и через неделю после начала терапии палиперидона пальмитатом обманы восприятия редуцировались. Стал более активен в отделении, смотрел телепередачи, общался с другими пациентами, ночью спал, настроение было ровным. Активно работал в психологической группе, группе психосоциальной терапии. Во время лечебного отпуска был упорядочен, спокоен, ездил с женой к ее матери, помогал в повседневной работе. Через месяц был выписан из стационара. Наблюдался психиатром ПНД, получал палиперидона пальмитат (ксеплион) в дозе 100 мг внутримышечно один раз в 4 недели.

Катамнез в течение 5 месяцев. Проживает с семьей, отношения доброжелательные, идей ревности не высказывает. В связи с наличием медицинских противопоказаний с должности помощника машиниста переведен на должность слесаря по ремонту двигателей, с работой справляется.

Обоснование диагноза и анализ клинического случая

Заболевание у личности с шизоидными чертами, наследственной отягощенностью шизофренией, развилось аутохтонно, остро. На момент первой госпитализации в общепсихиатрическое отделение можно было констатировать достаточно сложный, но не структурированный интерпретативный бред. В отделении пациент пытался диссимулировать имеющиеся психические расстройства. Терапия типичным антипсихотиком с инцизивным действием (галоперидолом) обусловила редукцию бредовых идей с формированием формального критического отношения к перенесенному психозу. В связи с краткостью пребывания в стационаре пациент не был переведен на поддерживающую терапию атипичными антипсихотиками, что повлекло за собой скорое развитие ака-

тизии, самостоятельное снижение дозы галоперидола и закономерный рецидив психоза с усложнением продуктивной симптоматики (возникновением вербального комментирующего, а затем императивного галлюциноза), что повлекло повторную госпитализацию в течение нескольких дней после выписки. Начало заболевания вне внешних вредных воздействий, с развитием сложного интерпретативного бреда, с последующим прогрессированием и усложнением психопатологической симптоматики (присоединение императивных вербальных псевдогаллюцинаций), на основании критериев С и D раздела F20 МКБ-10, позволило установить диагноз «Параноидная шизофрения, период наблюдения менее года». В результате терапии палиперидоном, сначала в таблетках (инвега), а затем в виде инъекций месячного действия (ксеплион) в клинике первого эпизода произошла редукция акатизии, а в последующем и психопродуктивной симптоматики. Катамнез в течение пяти месяцев показал наличие устойчивой ремиссии и возвращение пациента к трудовой деятельности.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует нерациональный выбор препаратов при лечении пациентов с первым эпизодом шизофрении в общепсихиатрических отделениях, высокую частоту развития побочных эффектов при приеме классических антипсихотиков и обусловленную этим низкую приверженность лечению (нон-комплаенс) с закономерным увеличением вероятности рецидива заболевания при быстром снижении доз. Каждый рецидив нередко

сопряжен с прогрессированием симптоматики, ухудшением социального функционирования пациента. В представленном клиническом случае в результате нерационального выбора терапии с последующим отказом от нее развилось прогностически тяжелое прогрессирование болезни с императивным вербальным галлюцинозом и высоким риском суицида. Несмотря на установившееся мнение в отношении показаний к назначению пролонгированных инъекционных форм препаратов для больных исключительно с длительно текущей шизофренией, данный клинический случай обосновывает целесообразность терапии атипичным нейролептиком-пролонгом больных с первым психотическим эпизодом. При фармакотерапии современным пролонгированным препаратом (ксеплион) у пациента произошла быстрая редукция психопродуктивных расстройств с последующим формированием качественной ремиссии с сохранением трудоспособности и хорошим социальным функционированием. Наглядно показано преимущество палиперидона пальмитата (ксеплион) перед классическим антипсихотиком: низкий риск возникновения побочных явлений, в частности, экстрапирамидной симптоматики, а также сопоставимая с «эталонным» антипсихотиком эффективность воздействия на психопатологические расстройства с их практически полным нивелированием. Одним из важных преимуществ клиник первого психотического эпизода является и целевая возможность лечения пациентов с использованием инновационных достижений фармакологии, что также способствует внедрению и распространению полученного опыта в практической психиатрии в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будза В.Г., Отмахов А.П., Прусс Г.Б. Отделение первого психотического эпизода – новая форма организации психиатрической помощи больным шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 4. – С. 58–62.
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. Клиника первого психотического эпизода (дневной стационар или отделение с режимом дневного стационара, профилированные для помощи больным с первым эпизодом шизофрении): методич. рекомендации. – М., 2003.
3. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M., Bilder R., Goldman R., Geisler S., Koreen A., Sheitman B., Chakos M., Mayerhoff D., Lieberman J.A. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // Arch Gen Psychiatry. – 1999. – Vol. 56, No. 3. – P. 241–247.
4. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Сторожакова Я.А. Выздоровление при шизофрении. Концепция "recovery" // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 7–14.
5. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Ремиссия и личностно-социальное восстановление (recovery) при шизофрении: предложения по 11-му пересмотру МКБ // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т.18, № 4. – С. 34–39.
6. Будза В.Г., Антохин Е.Ю., Бомов П.О. Психиатрия на рубеже веков в трудах Оренбургских психиатров. Раздел III: Проблемы первого психотического эпизода шизофрении и психосоциальной терапии // Хрестоматия. Т. II. – Оренбург: Изд-во ОрГМА, 2014. – С. 5–182.
7. Антохин Е.Ю., Козлов Я.С., Будза В.Г. Сертиндол и оланзапин в структуре комплексной терапии больных шизофренией с первым психотическим эпизодом: динамика психического состояния, влияние на социальное функционирование и побочные эффекты // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2012. – № 2. – С. 82–93.
8. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Палаева Р.И. Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: организация помощи пациентам в отделении первого психотического эпизода, понятие диссоциированной постприступной депрессии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 4–11.

REFERENCES

1. Budza V.G., Otmahov A.P., Pruss G.B. Otdelenie pervogo psihoticheskogo epizoda – novaya forma organizatsii psichiatricheskoy pomoshchi bol'nym shizofreniej // Social'naya i klinicheskaya psichiatrya. – 2005. – T. 15, № 4. – S. 58–62.
2. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Lyubov E.B. Klinika pervogo psihoticheskogo epizoda (dnevnoy stacionar ili otdelenie s rezhimom dnevnoy stacionara, profilirovannye dlya pomoshchi bol'nym s pervym epizodom shizofrenij): metodich. rekomendacii. – M., 2003.
3. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M., Bilder R., Goldman R., Geisler S., Koreen A., Sheitman B., Chakos M., Mayerhoff D., Lieberman J.A. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // Arch Gen Psychiatry. – 1999. – Vol. 56, No. 3. – P. 241–247.
4. Gurovich I.Ya., Lyubov E.B., Storozhakova Ya.A. Vyzdorovlenie pri shizofrenii. Konceptsiya "recovery" // Social'naya i klinicheskaya psichiatrya. – 2008. – T. 18, № 2. – S. 7–14.
5. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Storozhakova Ya.A. Remissiya i lichnostno-social'noe vosstanovlenie (recovery) pri shizofrenii: predlozheniya po 11-mu peresmotru MKB // Social'naya i klinicheskaya psichiatrya. – 2008. – T.18, № 4. – S. 34–39.
6. Budza V.G., Antohin E.Yu., Bomov P.O. Psichiatrya na rubezhe vekov v trudah Orenburgskikh psichiatrov. Razdel III: Problemy pervogo psihoticheskogo epizoda shizofrenij i psichosocial'noj terapii // Hrestomatiya. T. II. – Orenburg: Izd-vo OrGMA, 2014. – S. 5–182.
7. Antohin E.Yu., Kozlov Ya.S., Budza V.G. Sertindol i olanzapin v strukture kompleksnoj terapii bol'nym shizofreniej s pervym psihoticheskim epizodom: dinamika psichicheskogo sostoyaniya, vliyanie na social'noe funkcionirovanie i pobochnye efekty // Oboznrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. – 2012. – № 2. – S. 82–93.
8. Antohin E.Yu., Budza V.G., Kryukova E.M., Palaeva R.I. Psichopatologiya depressij na postpristupnom etape techeniya pervogo epizoda shizofrenii: organizatsiya pomoshchi pacientam v otdelenii pervogo psihoticheskogo epizoda, ponyatie dissocirovannoj postpristupnoj depressii // Psichiatrya i psichofarmakoterapiya. – 2017. – T. 19, № 4. – S. 4–11.

9. Будза В.Г., Антохин Е.Ю., Голенищенко А.В., Козлов Я.С., Авеличев В.К. Некоторые факторы, определяющие становление комплаенса в психиатрии // Психическое здоровье. – 2013. – Т. 11. № 9 (88). – С. 26–36.
10. Григорьева Е.В. Социальное функционирование и качество жизни больных шизофренией: фокус на палиперидона пальмитат (клинический случай) // Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – № 1. – С. 59–62.
11. Дробизhev М.Ю., Калинина Е.В., Антохин Е.Ю., Сорокина Е.Ю. Практика применения антипсихотиков и корректоров в психиатрии. Первые результаты программы ANKORPSI (антипсихотики и корректоры в психиатрии) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 65–77.
12. Cramer J.A., Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders // Psychiatric Serv. – 1998. – No. 49. – P. 196–201.
13. Oehl M., Hummer M., Fleischhacker W. Compliance with antipsychotic treatment // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – No. 102. – P. 83–86.
14. Ястребов Д.В. Антипсихотическая терапия с использованием современных инъекционных препаратов длительного выведения. Клинико-фармакологические рекомендации по применению препарата ксеплион // РМЖ. – 2013. – Т. 21. № 30. – С. 1610–1616.
15. Tompsett T., Masters K., Donyai P. The utility of novel outcome measures in a naturalistic evaluation of schizophrenia treatment // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2018. – No. 2 (14) – P. 681–691. DOI: 10.2147/NDT.S151174. eCollection 2018. PMID: 29535524
16. Daghistani N., Rey J.A. Invega Trinza: The First Four-Times-a-Year, Long-Acting Injectable Antipsychotic Agent. P T – 2016. – Vol. 41 (4). – P. 222–227.
17. Weiden P.J., Zygmunt A. The road back: working with the severely mentally ill // Medication noncompliance in schizophrenia: part 1. Assessment // J Pract Psychiatry Behav Health. – 1997. – P. 106–110.
18. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012.
19. Морозова М.А. Палиперидона пальмитат (ксеплион) в повседневной клинической практике в условиях психиатрического стационара (результаты российской многоцентровой наблюдательной программы) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 4. – С. 37–40.
20. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Пролонгированные антипсихотики компании «Янссен» в историческом разрезе: прошлое, настоящее, будущее // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2017. – № 6 – С. 18–27.
21. Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности применения различных лекарственных форм палиперидона при лечении пациентов с шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2. – С. 85–92.
22. Колоуцкая Е.В., Смудевич А.Б. Палиперидона пальмитат (ксеплион) при поддерживающей терапии больных шизофренией: результаты натуралистического исследования // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 11. – С. 50–53
23. Любов Е.Б. Палиперидон пальмитат – новая возможность фармакотерапии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 43–50.
24. Любов Е.Б., Потешкин Н.М., Алексеев С.В., Басенко А.В., Викина Н.А., Искандярова Р.Ф., Шинкаренко Н.А., Чингаева И.Н., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Клиническая и социальная эффективность лечения шизофрении палиперидоном пальмитатом (ксеплион) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 59–66.
25. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Иващенко О.И., Хайлов П.М., Цфасман Ф.М., Зорин Н.А. Оценка клинико-экономической эффективности лечения шизофрении атипичными антипсихотиками пролонгированного действия в инъекционной форме с учетом приверженности пациентов к терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 51–60.
26. Петрова Н.Н., Кучер Е.О. Препараты пролонгированного действия в поддерживающей терапии больных с первым психотическим эпизодом // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 67–72.
27. Петрова Н.Н., Иванов М.В., Костерин Д.Н., Серазетдинова В.С., Савельева О.В. Характеристика ремиссии у больных шизофренией на фоне лечения антипсихотическими препаратами пролонгированного действия. // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2015. – Т. 17, № 5–6. – С. 20–25.
28. Emsley R., Kilian S. Efficacy and safety profile of paliperidone palmitate injections in the management of patients with schizophrenia: an evidence-based review // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2018. – Jan, No. 5 (14). – P. 205–223. – DOI: 10.2147/NDT.S139633. eCollection 2018. Review. PMID: 29379293
29. Herold R. Long-acting injection – four-times-a-year. Review of the 3-monthly paliperidone-palmitate injection. Article in Hungarian // Psychiatr Hung – 2017. – Vol. 32 (1). – P. 96–107.
30. Nussbaum A.M., Stroup T.S. Paliperidone palmitate for schizophrenia // Cochrane Database Syst Rev. – 2012s. – Art. No.: CD008296. DOI: 10.1002/14651858.CD008296.pub2.
31. Kaplan G., Casey J., Zumbo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia // Patient Prefer Adherence. – 2013. – No. 7. – P. 1171–80.
32. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капиелетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. Москва. – 2012. – С. 11–61.
9. Budza V.G., Antohin E.Yu., Golenishchenko A.V., Kozlov Ya.S., Avelichev V.K. Nekotorye faktory, opredelyayushchie stanovlenie kompleksa v psixiatrii // Psichicheskoe zdorov'e. – 2013. – T. 11. № 9 (88). – S. 26–36.
10. Grigor'eva E.V. Social'noe funkcionirovanie i kachestvo zhizni bol'nyh shizofreniej: fokus na paliperidona pal'mitat (klinicheskij sluchaj) // Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni V.M. Bekhtereva. – 2017. – № 1. – S. 59–62.
11. Drobizhev M.Yu., Kalinina E.V., Antohin E.Yu., Sorokina E.Yu. Praktika primeneniya antipsihotikov i korrektorov v psixiatrii. Pervye rezul'taty programmy ANKORPSI (antipsihotiki i korrektorы v psixiatrii) // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2015. – T. 25, № 2. – S. 65–77.
12. Cramer J.A., Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders // Psychiatric Serv. – 1998. – No. 49. – P. 196–201.
13. Oehl M., Hummer M., Fleischhacker W. Compliance with antipsychotic treatment // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – No. 102. – P. 83–86.
14. Yastrebov D.V. Antipsihoticheskaya terapiya s ispol'zovaniem sovremennyh in'ekcionnyh preparatov dlitel'nogo vyvedeniya. Kliniko-farmakologicheskie rekomendacii po primeniyu preparata kseplion // RMZh. – 2013. – T. 21. № 30. – S. 1610–1616.
15. Tompsett T., Masters K., Donyai P. The utility of novel outcome measures in a naturalistic evaluation of schizophrenia treatment // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2018. – No. 2 (14) – P. 681–691. DOI: 10.2147/NDT.S151174. eCollection 2018. PMID: 29535524
16. Daghistani N., Rey J.A. Invega Trinza: The First Four-Times-a-Year, Long-Acting Injectable Antipsychotic Agent. P T – 2016. – Vol. 41 (4). – P. 222–227.
17. Weiden P.J., Zygmunt A. The road back: working with the severely mentally ill // Medication noncompliance in schizophrenia: part 1. Assessment // J Pract Psychiatry Behav Health. – 1997. – P. 106–110.
18. Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv (dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike) / pod red. S.N. Mosolova. – M., 2012.
19. Morozova M.A. Paliperidona pal'mitat (kseplion) v povsednevnoj klinicheskoy praktike v usloviyah psixiatricheskogo stacionara (rezul'taty Rossijskoj mnogocentrovoy nablyudatel'noj programmy) // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2014. – T. 24, № 4. – S. 37–40.
20. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Prolongirovannye antipsihotiki kompanii «Yanssen» v istoricheskom razreze: proshloe, nastoyashchee, budushchee // Psixiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina. – 2017. – № 6 – S. 18–27.
21. D'yakov I.N., Zyryanov S.K. Sravnitel'naya ocenka kliniko-ekonomicheskoy effektivnosti primeneniya razlichnyh lekarstvennyh form paliperidona pri lechenii pacientov s shizofreniej // Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2017. – T. 117, № 2. – S. 85–92.
22. Kolyuckaya E.V., Smulevich A.B. Paliperidona pal'mitat (kseplion) pri podderzhivayushchej terapii bol'nyh shizofreniej: rezul'taty naturalisticheskogo issledovaniya // Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2013. – T. 113, № 11. – S. 50–53
23. Lyubov E.B. Paliperidon pal'mitat – novaya vozmozhnost' farmakoterapii shizofrenii // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2011. – T. 21, № 2. – S. 43–50.
24. Lyubov E.B., Poteshkin N.M., Alekseev S.V., Basenko A.V., Vikina N.A., Iskandyarova R.F., Shinkarenko N.A., Chingaeva I.N., Chapurin S.A., Churilin Yu.Yu. Klinicheskaya i social'naya effektivnost' lecheniya shizofrenii paliperidonom pal'mitatom (kseplion) // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2015. – T. 25, № 1. – S. 59–66.
25. Ome'lyanovskij V.V., Avksent'eva M.V., Ivashchenko O.I., Hajlov P.M., Cfasman F.M., Zorin N.A. Ocenka kliniko-ekonomicheskoy effektivnosti lecheniya shizofrenii atipichnymi antipsihotikami prolonirovannogo dejstviya v in'ekcionnoj forme s uchedom priverzhennosti pacientov k terapii // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2012. – T. 22, № 3. – S. 51–60.
26. Petrova N.N., Kucher E.O. Preparaty prolongirovannogo dejstviya v podderzhivayushchej terapii bol'nyh s pervym psixoticheskim epizodom // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. – 2014. – T. 24, № 3. – S. 67–72.
27. Petrova N.N., Ivanov M.V., Kosterin D.N., Serezetdinova V.S., Savel'eva O.V. Harakteristika remissii u bol'nyh shizofreniej na fone lecheniya antipsihoticheskimi preparatami prolongirovannogo dejstviya. // Psixiatriya i psihofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina. – 2015. – T. 17, № 5–6. – S. 20–25.
28. Emsley R., Kilian S. Efficacy and safety profile of paliperidone palmitate injections in the management of patients with schizophrenia: an evidence-based review // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2018. – Jan, No. 5 (14). – P. 205–223. – DOI: 10.2147/NDT.S139633. eCollection 2018. Review. PMID: 29379293
29. Herold R. Long-acting injection – four-times-a-year. Review of the 3-monthly paliperidone-palmitate injection. Article in Hungarian // Psychiatr Hung – 2017. – Vol. 32 (1). – P. 96–107.
30. Nussbaum A.M., Stroup T.S. Paliperidone palmitate for schizophrenia // Cochrane Database Syst Rev. – 2012s. – Art. No.: CD008296. DOI: 10.1002/14651858.CD008296.pub2.
31. Kaplan G., Casey J., Zumbo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia // Patient Prefer Adherence. – 2013. – No. 7. – P. 1171–80.
32. Mosolov S.N., Cukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsihoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnyh dannyh k klinicheskim rekomendacijam // Mosolov S.N. Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike. Moskva. – 2012. – S. 11–61.

33. Хасан А., Фалкаи П., Воброк Т. и др. Всемирная федерация обществ биологической психиатрии: обновленная редакция 2012 г. по длительной терапии шизофрении и тактике ведения пациентов с индуцированными антипсихотическими препаратами побочными эффектами. Ч. 2 // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 2. – С. 3–36.
34. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток, 1996.
35. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М., 2018. – С. 299–328.
36. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я. Возможности палиперидона пальмитата в длительной противорецидивной терапии шизофрении [обзор доказательных исследований] // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 1. – С. 37–45.
37. Schreiner A. et al. Poster presented at CINP. – 22–26 June 2014. – Vancouver, Canada. Poster LP-01-013.
38. Оленева Е.В., Капилетти С.Г., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я. Рисполепт Конста – 10 лет применения в России: некоторые итоги // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 1. – С. 10–24.
39. Pandina G.J., Lindenmayer J.P., Lull J. et al. a randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // J Clin Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 235–244.
40. Аведисова А.С. От рандомизированных и обсервационных исследований к пониманию эффективности психофармакотерапии // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2009. – № 1. – С. 16–19.
41. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Харина Е.А., Козлов Я.С. Аффективные расстройства биполярного спектра: особенности диагностики, подходы к терапии (на примере клинических случаев) // Психическое здоровье. – 2014. – Т. 12, № 3 (94). – С. 38–56.
33. Hasan A., Falkai P., Vobrok T. i dr. Vsemirnaya federaciya obshchestv biologicheskoy psihiatrii: obnolennaya redakciya 2012 g. po dlitel'noj terapii shizofrenii i taktike vedeniya pacientov s inducirovannymi antipsihoticheskimi preparatami pobochnymi effektami. Ch. 2 // Sovremennaya terapiya psihicheskikh rasstrojstv. – 2014. – № 2. – S. 3–36.
34. Mosolov S.N. Osnovy psihofarmakoterapii. M.: Vostok, 1996.
35. Mosolov S.N., Cukarzi E.E. Psihofarmakoterapiya shizofrenii // Psihiatriya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M., 2018. – S. 299–328.
36. Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskij M.Ya. Vozmozhnosti paliperidona pal'mitata v dlitel'noj protivorecidivnoj terapii shizofrenii (obzor dokazatel'nyh issledovanij) // Sovremennaya terapiya psihicheskikh rasstrojstv. – 2018. – № 1. – S. 37–45.
37. Schreiner A. et al. Poster presented at CINP. – 22–26 June 2014. – Vancouver, Canada. Poster LP-01-013.
38. Oleneva E.V., Kapiletti S.G., Ryvkin P.V., Ladyzhenskij M.Ya. Rispolept Konsta – 10 let primeneniya v Rossii: nekotorye itogi // Sovremennaya terapiya psihicheskikh rasstrojstv. – 2015. – № 1. – S. 10–24.
39. Pandina G.J., Lindenmayer J.P., Lull J. et al. a randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // J Clin Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 235–244.
40. Avedisova A.S. Ot randomizirovannyh i observacionnyh issledovanij k ponimaniyu effektivnosti psihofarmakoterapii // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina. – 2009. – № 1. – S. 16–19.
41. Antohin E.Yu., Budza V.G., Kryukova E.M., Harina E.A., Kozlov Ya.S. Affectivnye rasstrojstva bipolyarnogo spektra: osobennosti diagnostiki, podhody k terapii (na primere klinicheskikh sluchaev) // Psihicheskoe zdorov'e. – 2014. – T. 12, № 3 (94). – S. 38–56.

Paliperidone Palmitate in the Therapy of the First Episode of Paranoid Schizophrenia (Clinical case)

Ya.S. Kozlov, E.Yu. Antokhin, V.G. Budza, E.M. Kryukova, S.V. Palyayeva

Orenburg State Medical University, Orenburg Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 1, Orenburg, Russia

SUMMARY:

The publication describes a patient with a newly emerging paranoid syndrome within the framework of paranoid schizophrenia. Treatment with haloperidol led to the deactivation of delusional ideas, but caused the development of extrapyramidal disorders. By stopping the use of antipsychotics, the psychopathological symptoms became more complicated with the development of verbal pseudo-hallucinoses. The transfer from therapy with haloperidol to the injection of paliperidone palmitate resulted in a reduction of psychoactive symptoms, undesirable phenomena of the previous therapy, stabilization of the patient with the first attack of schizophrenia. The use of paliperidone palmitate contributed to the formation of stable remission and the restoration of social functioning.

KEY WORDS: clinical case, haloperidol, paliperidone palmitate, paranoid schizophrenia.

CONTACT: synergist@yandex.ru