

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Akiskal H. (США)
Angst J. (Швейцария)
Bitter I. (Венгрия)
Crocq M.-A. (Франция)
Davidson M. (Израиль)
Hoschl C. (Чехия)
Kasper S. (Австрия)
Macher J.-P. (Франция)
Marder S. (США)
Min-Soo Lee (Корея)
Moller H.-J. (Германия)
Moussaoui D. (Марокко)
Olie J.-P. (Франция)
Oral T. (Турция)
Parker G. (Австралия)
Rybakowski J. (Польша)
Svestka J. (Чехия)

РОССИЙСКИЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С.
Александровский Ю.А.
Барденштейн Л.М.
Бухановский А.А.
Гаврилова С.И.
Гофман А.Г.
Звартау Э.Э.
Иванец Н.Н.
Иванов М.В.
Казаковцев Б.А.
Карпов А.С.
Кекелидзе З.И.
Краснов В.Н.
Незнамов Г.Г.
Незнамов Н.Г.
Петрова Н.Н.
Ретюнский К.Ю.
Сергеев И.И.
Смулевич А.Б.
Тиганов А.С.
Яхин К.К.

«СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ»

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 3, 2012

РОО «Общество семейных консультантов и психотерапевтов»

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

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор **Мосолов С.Н., проф.**
Ответственный секретарь редакции **Костюкова Е.Г.**

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

Дизайн/верстка

Королева С.И., Сигуткова И.М.
Корректор **Кузнецова Е.В.**

Тираж 10000 экз. Зак. № 2086
Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Лечебное голодание: вчера, сегодня... Быть может,
и завтра? (опыт и возможные перспективы
применения методики)
Солдаткин В.А., Бухановский А.О. 2

Применение нормотимических средств во время
беременности
Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А. 9

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Сульпирид в лечении опийной наркомании
Завьялова Н.Е., Салмина-Хвостова О.И. 17

Дулоксетин в лечении депрессии позднего возраста
(расширенный реферат)
Перевод П.В. Алфимов 21

Терапия антипсихотиками, функциональный исход
и качество жизни при шизофрении:
фокус на амисульприд (расширенный реферат)
Нюсс Ф., Тессьер Ц. 30

ПРАКТИКА

Рекомендации Всемирной Федерации
Обществ Биологической Психиатрии (WFSBP)
по фармакотерапии тревоги, обсессивно-
компульсивного и посттравматического
расстройства (часть 4)
Баделоу Б., Зохар И., Холландер Е., Каспер С.,
Мёллер Х.-Ю. и др. 38

Журнал представлен

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения авторов статей.
В разделе «Новые лекарственные средства» может печататься информация
о лекарственных средствах, предоставленная фармацевтическими компаниями

Лечебное голодание: вчера, сегодня... Быть может, и завтра? (опыт и возможные перспективы применения методики)

Солдаткин В.А., Бухановский А.О.

Лечебно-реабилитационный научный центр «Феникс», ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, кафедра психиатрии и наркологии ФГК г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ: Статья посвящена разгрузочно-диетической терапии как методу преодоления фармакорезистентности депрессивных расстройств и шизофрении. Приводится классическое (по Ю.С. Николаеву) описание методики и авторская модификация; представлены результаты применения методики на клинической базе кафедры психиатрии и наркологии РостГМУ – в центре «Феникс». Авторы приходят к выводам о том, что разгрузочно-диетическая терапия является проверенным временем, достаточно эффективным методом биологической терапии, обладающим хорошим потенциалом преодоления фармакорезистентности. Отказ от этого метода выглядит преждевременным. Вместе с тем, метод, разработанный более полувека назад, нуждается в оценке при помощи современного клинического и параклинического инструментария и новом патогенетическом осмыслении.

«– Расскажите, как Вас лечили в России?
– Мой врач назначил мне палиперидон...
– Боже мой, как он рискует! Есть ли у него возможность еженедельно контролировать уровень Вашего холестерина?!
– Я сдавал анализ на холестерин полгода назад...
– А еще что Вам делали?
– Я прошел в Ростове курс лечебного голодания...
– Эти русские, наверное, никогда не перестанут морить голодом своих пациентов... Лучше бы холестерин проверяли!»

*Из реальной беседы пациента
с американским психиатром
(Бостон, май 2012 г.).*

Последние десятилетия доминирующее положение в лечении психических расстройств занимает психофармакотерапия. Однако, несмотря на появление большого количества новых препаратов и значительный прогресс в области понимания механизмов действия психотропных средств, число терапевтически резистентных (не чувствительных к проводимой лекарственной терапии) больных не уменьшается и стабильно составляет около 30% [5, 6]. По данным Brenner et al. (1990) [11], Cowen P.J. (2005) [12], среди больных шизофренией доля пациентов, не чувствительных к проводимому лечению, составляет 20–33%. Кроме того, у 60% больных уже через год после проведения курса активной терапии отмечается обострение заболевания. Не менее яркие показатели характеризуют положение дел в сфере лечения депрессии. В 30–40% случаев состояние заболевших через год по-прежнему отвечает критериям депрессии (Cowen P.J., 2005) [12], а в 17% случаев расстройство продолжается в течение всей жизни [10, 13]. Распространенность хронической депрессии, характеризующейся высоким риском суицидальных действий, значительным уровнем психосоциальных и соматических нарушений, коморбидных психических расстройств (в первую очередь тревожных, личностных расстройств и алкоголизма), составляет 3–5% населения [9].

Невозможно обойти вниманием остро стоящую проблему отрицательной резистентности: обилие

разнообразных нежелательных явлений весьма часто препятствует достижению адекватных доз, что не позволяет решить стоящие клинические задачи.

В целом, проблема резистентности стала повседневной реальностью врачебной практики; врачу приходится постоянно искать пути и способы ее преодоления [4].

Среди методов преодоления резистентности в нашей стране заслуженно высокую репутацию на протяжении многих десятилетий имела разгрузочно-диетическая терапия (термин Ю.С. Николаева, [7]), или лечебное голодание. Описание этого метода можно найти в руководстве, считающимся в России классическим – «Лечение психически больных» (Г.Я. Авруцкий, А.А. Недува, 1981, [1]). В последние годы интерес к этому виду терапии отчетливо снизился, ведущим методом противорезистентной терапии обозначена ЭСТ. Однако, в обеих частях последнего предложения кроются противоречия. Во-первых, снижение интереса можно констатировать по статьям в издающихся журналах (а в них львиная доля сообщений на тему лечения посвящена психофармакотерапии) и по выступлениям на конференциях и съездах; между тем, запрос в Яндексе на тему «лечебное голодание» дает 5 миллионов ответов, «лечебное голодание по Николаеву» – 725 тысяч, «лечебное голодание по Брэггу» – 172 тысячи, «разгрузочно-диетическая терапия» – 462 тысячи ответов. В России нет ни одного крупного города (во всяком случае, среди 12 городов с численностью жителей более миллиона человек), в котором не было бы специализированной клиники лечебного голодания (практически все они являются коммерческими и демонстрируют хорошие показатели рентабельности). С другой стороны, существует проблема с титулованным лидером противорезистентной терапии: проводить ЭСТ без наркоза с миорелаксантами считается как минимум некорректным, а позволить себе создание специализированного отделения

(палаты) со снабжением кислородом, введением в штат ставки реаниматолога, покупкой аппарата ИВЛ могут лишь крупные больницы и частные центры, да и то при высоких организаторских способностях руководства и при наличии у него яркой мотивации. По факту, ЭСТ в провинции проводится в немногих психиатрических больницах, зачастую на отживающих свой срок аппаратах периода СССР (их сертификация, как и оформление закупаемой новой техники – отдельная проблема), «по старинке». В этих условиях представляется непозволительной роскошью отказываться от старого, но проверенного метода, о котором пойдет речь.

Принципиальные научные основы «голодания ради здоровья» были заложены еще в начале прошлого столетия экспериментально-клиническими наблюдениями русских врачей: для объяснения лечебного действия голодания на организм много сделал известный отечественный физиолог профессор В.В. Пашутин и ученики его школы в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга (1900–1904 гг.) [3]. Интерес к лечебному голоданию в нашей стране в 50-е годы возвел на качественно новый уровень московский профессор, психиатр Юрий Сергеевич Николаев. Его имя хорошо известно в нашей стране; для ростовских психиатров оно насыщено и дополнительным значением: в 60-е годы Ю.С. Николаев заведовал кафедрой психиатрии Ростовского медицинского института. Он оставил после себя долгую и хорошую память – методику разгрузочно-диетической терапии (РДТ), которой владеют все, включая молодежь, сотрудники кафедры и клиники. Практическое овладение этим методом терапии и преодоления фармакорезистентности относится к обязательным требованиям учебных программ последипломной подготовки клинических ординаторов и интернов. Одна из учениц Юрия Сергеевича – врач высшей категории Л.А. Орлова – основала в психиатрической больнице одно из лучших отделений РДТ, слава о котором ушла далеко за границы Ростовской области. Недавно праздновавший 20-летие лечебно-реабилитационный научный центр «Феникс» также имеет богатый успешный опыт применения РДТ.

В 1963 году в Московском НИИ психиатрии МЗ РСФСР, благодаря поддержке директора, профессора Д.Д. Федотова, была организована клиника РДТ на 80 коек, где начала формироваться Московская Школа лечебного голодания. Это был своеобразный центр применения РДТ при психических и психосоматических заболеваниях, который в течение почти 20 лет своего существования под руководством Ю.С. Николаева проводил уникальные фундаментальные клинические, физиологические, биохимические научные исследования процессов, происходящих при голодании.

В итоге объемных научных исследований, выполненных на обширном клиническом материале, была кристаллизована методика РДТ, приведенная ниже, предложено патогенетическое обоснование ее применения. Так, исследования особенностей физиологических и биохимических процессов в период голодания показали, что в этот период происходит процесс адаптации к эндогенному питанию, характеризующийся в основном снижением интенсивности окислительных процессов и основного обмена, минимальной тратой белков и преимущественным ис-

пользованием собственных жировых запасов. Окисление жира при недостаточном количестве углеводов затруднено («жиры сгорают в пламени углеводов»), при этом образуются продукты неполного сгорания жира, так называемые кетоновые тела – ацетон, ацетоуксусная кислота и др., что способствует возникновению ацидоза. Благодаря ряду защитных механизмов, наличию буферных систем, ацидоз носит компенсированный характер. Однако при полном голодании ацидоз все же нарастает, достигая максимума на седьмой-девятый день голодания. Субъективно в этот период человек может испытывать плохое самочувствие, головную боль, тошноту, неприятные ощущения в теле. При продолжении голодания обычно довольно быстро, в один день или даже несколько часов, явления ацидоза резко падают, что получило название ацидотического криза. В основе последнего лежит один из главных механизмов приспособления организма к режиму полного голодания, или, иначе говоря, переключения на эндогенное питание. Сущность этой перестройки заключается в возникновении синтеза гликогена из жира, что при обычном смешанном питании не свойственно человеку, так как углеводы поступают с пищей в достаточном количестве. После такого приспособления к эндогенному питанию человек может воздерживаться от приема пищи и существовать без каких-либо вредных последствий для себя до тех пор, пока у него имеются энергетические ресурсы. Только после израсходования последних наступает истинное голодание, которое ведет к деструкции тканей. Имеются данные, указывающие, что при полном голодании осуществляется усиленное выделение продуктов метаболизма, тормозящих внутриклеточный обмен. После прекращения голодания наблюдается усиление самообновления тканей, выражающееся, в частности, в повышении регенеративной активности.

Клиническое (соматическое, неврологическое и психическое состояние) и лабораторное обследование больных в процессе РДТ позволило Ю.С. Николаеву в 1959 году выделить и описать 6 ее стадий: 3 стадии лечебного голодания («пищевого возбуждения», «ацидотического криза», «компенсации») и 3 стадии восстановительного диетического питания («астеническая», «интенсивного восстановления», «нормализации»).

Действие РДТ фазное. Оно проявляется, прежде всего, в адаптогенном, психостимулирующем, антидепрессивном и некотором седативном эффектах. Психостимулирующий и связанный с ним антидепрессивный эффекты выражены на первых двух стадиях лечебного голодания и стадии последующего восстановительного питания. Седативный эффект проявляется в III стадии лечебного голодания. Прежде всего подвергаются редукции неглубокие субдепрессивные, особенно вяло-апатические, астенические, гиподинамические расстройства, что отмечается обычно в конце II – в начале III стадий лечебного голодания. Вслед за депрессивными расстройствами или одновременно с ними редуцируются невротические и неврозоподобные нарушения. Ослабляются ипохондрические, обсессивно-фобические, дисморфоманические и иные патологические переживания. Небольшие сроки лечебного голодания оказывают стимулирующее действие, а при более продолжительных сроках достигается седативный эффект, ко-

торый в периоде восстановительного диетического питания сменяется стимулирующим действием [8].

РДТ показана при:

- депрессивных и субдепрессивных эпизодах в рамках аффективных и шизоаффективных расстройств;
- шизотипическом расстройстве (вялотекущей шизофрении) при многолетнем и малоэффективном применении психофармакологических препаратов;
- затяжных невротических (ипохондрических, истерических, дисморфоманических) реакциях;
- повышенной чувствительности к лекарственным веществам, при которой даже при небольших дозах возникают серьезные нежелательные явления;
- для преодоления терапевтической резистентности.

Противопоказания к применению РДТ:

Могут быть обусловлены как особенностями психического заболевания, так и сопутствующей соматической патологией.

Среди собственно психиатрических противопоказаний следует отметить:

- шизофрению с прогрессирующим течением;
- тяжелые депрессии с выраженными состояниями тоски и тревоги, психотическими симптомами;
- эпилепсию и другие судорожные состояния;
- состояния психомоторного возбуждения;
- состояния нарушенного сознания;
- выраженный дефект личности.

Из соматических противопоказаний можно назвать: физическое истощение, активные формы туберкулеза и ревматизма, инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, болезни крови, острый гепатит, цирроз печени, тиреотоксикоз, нефриты и нефрозы, беременность и лактацию, детский и старческий возраст.

РДТ может применяться в качестве самостоятельного терапевтического метода, а также в сочетании с медикаментозными средствами, что позволяет применять РДТ для усиления эффекта психофармакотерапии.

Методика лечения дозированной голодаем

До начала лечебного голодания проводятся общий анализ крови и мочи, определяется содержание сахара, билирубина, холестерина, мочевины, показатели свертывающей системы. При необходимости проводятся другие биохимические анализы крови и мочи. Обязательными являются флюорография органов грудной полости, ЭКГ, измерение артериального давления, пульса, температуры тела. Больные консультируются терапевтом, невропатологом, окулистом (глазное дно).

Категорически запрещается употребление каких-либо медикаментов без согласования с врачом. Следует сразу проинформировать пациента о сроках лечебного голодания, это создает необходимую психологическую настроенность на предстоящее лечение. Длительность воздержания от пищи дозируется индивидуально в зависимости от возраста, исходной массы тела, особенностей заболевания. В большинстве случаев разгрузочный период достигает 21 дня. Продолжительность периода восстановительного

диетического питания примерно равна длительности голодания. Затем больные переводятся на растительно-молочную диету в течение 3–6 месяцев.

Вечером перед началом голодания больному очищается кишечник путем дачи 40–60 г сернокислой магнезии на полстакана теплой воды.

Во время разгрузочного периода РДТ больные **не принимают абсолютно никакой пищи** и должны строго соблюдать питьевой режим. Количество выпиваемой в день жидкости должно быть не менее полутора и не более двух литров (следует упомянуть, что существует и другая методика, разработанная в Санкт-Петербурге, т.н. «сухое» голодание, при котором пациент жидкости не получает; продолжительность курса – 3 дня). Это может быть обычная или кипяченая вода, минеральная щелочная вода типа «Боржоми» без газа, отвар шиповника.

В течение всего периода лечебного голодания соблюдается следующий режим дня (быть может, мы приводим описание избыточно подробно, но его легко пропустит не заинтересованный в деталях читатель). Утром пациенту выполняется очистительная клизма из одного-полутора литров воды температуры тела с настоем ромашки или 1% раствора марганцовокислого калия. После клизмы больной получает общую гигиеническую ванну с температурой 35–37 градусов в течение 10–15 минут (или душ). После ванны проводится общий давящий массаж, при котором желательнее достигнуть гиперемии кожных покровов, особенно в области шейного и грудного отдела позвоночника. После водных процедур и массажа больные отдыхают в постели в течение 20–30 минут, затем идут на прогулку. Рекомендуется умеренная физическая нагрузка, не вызывающая значительного утомления. Прогулка продолжается 2–3 часа, затем больные возвращаются в палату, когда уже закончилось время приема пищи больными, чтобы избежать пищевых раздражителей. Они снова отдыхают в течение 1,5–2 часов, а затем идут на прогулку, в летнее время продолжающуюся до 20–22 часов, в зимнее – до 16–18 часов. Желательно проходить в день около 8–10 км. Свободное от сна и прогулок время следует занять трудотерапией, чтением, настольными играми.

Ежедневно измеряют вес тела, артериальное давление, пульс, температуру тела. Эти данные фиксируются в листе РДТ. Туда же ежедневно заносятся сведения о наличии налета на языке, запаха изо рта, характере промывных вод.

После завершения лечебного голодания начинается второй этап лечения – восстановительное диетическое питание. Его продолжительность равна длительности разгрузочного этапа. Больным отменяют клизмы, ванны, массаж, на первые 2–3 дня назначают полупостельный режим. Питание начинают со свежесваренных овощных или несладких фруктовых соков (яблочный, тыквенный, морковный). В первый день соки разбавляются кипяченой водой: сначала в соотношении 1:3, больные пьют небольшими порциями – по 2–3 чайных ложки каждые 10–15 минут, подливая неразбавленный сок, что постепенно увеличивает его концентрацию. Общее количество сока составляет 1 литр. Со второго дня питания соки даются неразбавленными в количестве также 1 литра в день. Больные принимают сок по 200 мл каждые 2,5–3 часа. На третий день питания больные получают 500 мл кефира, 500 мл овощного или фруктового

сока и 500 г очищенных тертых яблок в смеси по 200 г 5 раз в день. На четвертый день к указанному рациону добавляется тертая сырая морковь (250 г в день), которая дается в смеси с тертыми яблоками и кефиром. Обычно к третьему–четвертому дню восстановительного питания у больных появляется самостоятельный стул. На пятый день к указанному рациону добавляется черствый хлеб из муки цельного помола в количестве 50 г в день или сухари. С шестого дня больные переходят на четырехразовое питание. На седьмой день к рациону добавляются каши (гречневая, овсяная) на молоке, без соли, в количестве 200 г, увеличивается количество хлеба до 100 г и добавляется винегрет (150 г), в состав которого входят: вареный картофель, вареная свекла, тертая сырая морковь, тертая сырая капуста, зеленый или репчатый лук, растительное масло. На 8–10 дни питания рацион в основном такой же. На 11 день добавляется 50 г сметаны с 50–75 г творога на завтрак, на обед дается овощной суп 400 г. С 12 по 15 дни питания в обед добавляется картофельное пюре на молоке без соли с добавлением сливочного масла, вегетарианский суп. С 16 дня до завершения курса восстановительного питания и в последующем (на протяжении 3–6 месяцев) рекомендуется придерживаться в основном гипонатриевой растительно-молочной диеты.

Мы привели методику, считающуюся классической. Существует немало ее модификаций; опишем разработанную (патент на изобретение «Способ лечения депрессии, резистентной к психофармакотерапии» № 2416397, учреждение-патентообладатель – ООО «Лечебно-реабилитационный научный центр «Феникс», авторы Бухановская О.А., Солдаткин В.А.) и применяемую нами.

Целью изобретения является индивидуализация терапии фармакорезистентной депрессии, повышение эффективности и безопасности лечебно-профилактических мероприятий.

Поставленная цель достигается тем, что в процессе разгрузочного периода ежедневно определяется содержание кетонов в моче больного, для чего используются тест-системы, позволяющие получить результат в течение 30–60 секунд. Составляется график изменений уровня кетонов в процессе РДТ. График имеет двухволновой характер; появление второго пика кетонов является показанием к завершению разгрузочного периода и переходу на восстановительный период.

Новизна изобретения заключается в предложении простой и четкой системы определения продолжительности разгрузочного периода РДТ, основанная на лабораторном определении уровня кетонов в моче больного. Предложенный метод позволяет индивидуализировать терапию, повысить ее эффективность и предотвратить осложнения.

«Способ лечения депрессии, резистентной к психофармакотерапии» выполняется следующим образом. При констатации резистентности к психофармакотерапии, а именно, после безуспешного проведения двух курсов терапии антидепрессантами в адекватной состоянию дозе, достаточной продолжительности, проводится беседа с больным о сути предлагаемого метода лечения – разгрузочно-диетической терапии. При получении добровольного информированного согласия начинается подготовительный этап РДТ. Проводятся необходимые дополнитель-

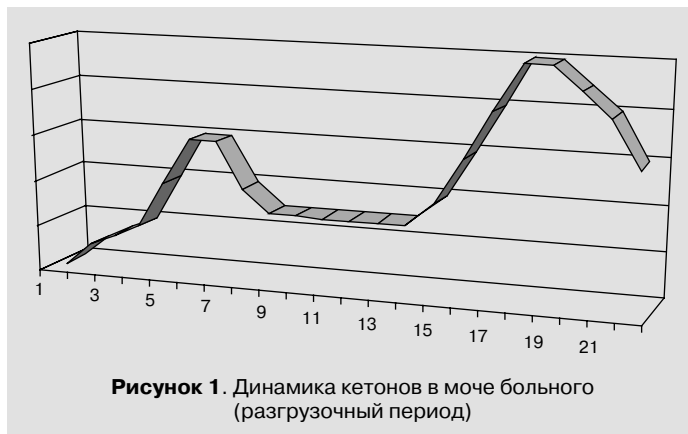


Рисунок 1. Динамика кетонов в моче больного (разгрузочный период)

ные исследования и консультации специалистов для выявления возможных противопоказаний к РДТ: к ним относятся активно текущие, в стадии декомпенсации, сомато-неврологические заболевания.

Во время разгрузочного периода РДТ составляется график изменения уровня кетонов. Он имеет двухволновой характер (рис. 1).

В начале лечения кетонов в моче больного нет. Они появляются на 1–2 день разгрузочного периода как следствие начала перехода на эндогенный тип питания, при котором происходит преимущественное использование жировых отложений. Через 3–4 дня голодания уровень кетонов в моче заметно возрастает (первый криз, соответствует первому пику на графике). Субъективно в этот период человек может испытывать плохое самочувствие, головную боль, тошноту, неприятные ощущения в теле. При продолжении голодания обычно довольно быстро, в один день или даже несколько часов, самочувствие заметно улучшается, а уровень кетонов в моче несколько снижается. В основе этого явления лежит один из главных механизмов приспособления организма к режиму полного голодания – полное переключение на эндогенное питание. Сущность этой перестройки заключается в возникновении синтеза гликогена из жира, что при обычном смешанном питании не свойственно человеку, так как углеводы поступают с пищей в достаточном количестве. После такого приспособления к эндогенному питанию человек может воздерживаться от приема пищи и существовать без каких-либо вредных последствий для себя до тех пор, пока у него имеются энергетические ресурсы (плато уровня кетонов). Только после израсходования последних наступает истинное голодание, которое ведет к деструкции тканей, чего допускать нельзя. Израсходование проявляется развитием второго заметного нарастания (пика) уровня кетонов в моче, вслед за которым происходит стремительное снижение их содержания. Развитие второго пика кетонов в моче является показанием для прекращения разгрузочного периода и перехода к восстановительному периоду. Его продолжительность равна длительности разгрузочного этапа. Больным отменяют клизмы, ванны, массаж, на первые 2–3 дня назначают полупостельный режим. Питание осуществляют по индивидуально (с учетом потери веса и продолжительности разгрузочного периода) разработанной диете.

Пример конкретного применения «Способа лечения депрессии, резистентной к психофармакотерапии» на больных.

Пациент И.Г.И. (история болезни ЛРНЦ «Феникс» 114/07), 40 лет, обратился за помощью 11.8.07.

Из анамнеза: наследственность психопатологически не отягощена. Родился 9.12.66 г. от первой беременности, первых родов. Семья жила в одной из республик СССР. Информации о беременности и родах недостаточно. Находился на домашнем воспитании. Рос неболезненным. В детстве был «шустрым, подвижным, любил спортивные игры».

В школу пошел в 7 лет (1974 г.). Адаптировался легко, учился хорошо. К старшим классам школы успеваемость стала еще лучше – «появилась цель, понял необходимость приобретения знаний». Приоритет отдавал точным предметам, в которых добивался ощутимых успехов, участвовал в олимпиадах. В старших школьных классах был энергичным, собранным, активным, общительным, отчетливо проявлял лидерские черты.

Пубертатный период – с 14 лет, протекал с неяркими реакциями хобби – много занимался физкультурой, «хотел быть сильным».

После окончания 8-го класса продолжил учебу в столичной физико-математической школе; был одним из лучших учеников. Успешно адаптировался и в классе, и в общежитии. Появилась подруга, с которой поддерживал устойчивые отношения.

Школу окончил в 1984 г., на вступительных экзаменах по баллам не прошел в тот ВУЗ, о котором мечтал, и был вынужден согласиться на продолжение учебы в другом институте, что было для пациента «ощутимым ударом». Приехал в Россию, практически не зная русского языка, учился и одновременно самостоятельно изучал язык. После окончания 1 курса (18 лет, 1985 г.) был призван в армию. Служба прошла гладко, без дисциплинарных взысканий, оставив в целом положительные воспоминания. После демобилизации (1987 г.) продолжил учебу в ВУЗе. Познакомился с будущей женой, произведя на нее положительное впечатление такими качествами, как «целеустремленность, активность, надежность».

Примерно в 1989–90 гг. (возраст 23 г.) у пациента впервые в жизни возникли проблемы со здоровьем – появился дискомфорт в области желудка. Проводимое терапевтами лечение было малоэффективно, назначена ФГДС, при выполнении которой была обнаружена язва двенадцатиперстной кишки. Обнаружение язвы оказало выраженное стрессорное влияние на пациента, был охвачен тревогой, «поражен нерешительными, неэффективными действиями врачей». Предлагаемое традиционное лечение пациенту казалось недостаточно эффективным. Активно занялся изучением литературы о самоисцелении. Наиболее положительный результат, по мнению пациента и его жены, оказало дробное голодание (1 раз в неделю по 36 часов). Строго соблюдал диету. Эпопея лечения язвы длилась примерно полгода, при достижении первых положительных результатов заметно успокоился, постепенно расширил диету, прекратил читать специальную литературу. Однако, в дальнейшем, до настоящего времени, сам пациент, его жена и дети раз в году планово стали проходить УЗИ внутренних органов; при этом каких-либо отклонений до настоящего времени не обнаруживалось.

В 1991 г. (24 года) с отличием окончил ВУЗ, поступил в аспирантуру на кафедру высшей математики. Женится в 1991 году, в 1992 г. родилась дочь.

Появление семьи, финансовые проблемы начала перестройки привели к тому, что в 1994 г. пациент отложил уже выполненную диссертацию и занялся предпринимательством. С того времени сферу деятельности не менял, работает с теми же компаниями, характеризует бизнес как в целом успешный.

Со слов пациента, ему всегда была присуща мысль (план, программа), согласно которой он «должен все успеть в жизни к 40 годам, а затем отказаться от высоких нагрузок, работы, всего себя посвятить здоровью – в режиме дня, питания».

Имея уже налаженный бизнес, в 2000 г. вернулся к уже написанной диссертации и успешно ее защитил (ученая степень ему практически не нужна, но сам факт «недоделанного и брошенного дела» был пациенту крайне неприятен).

Период 2000–2005 г. пациент характеризует как «очень напряженный период». Объем работы заметно вырос, она чаще сопровождалась эмоциональным напряжением. При этом, со слов жены, пациент совершенно не отдыхал – «не имело значение, выходной ли это, праздник, день рождения детей; работа всегда была приоритетна. В отпуск вообще никогда не ходил». Сам пациент отмечает, что все чаще думал о необходимости «выполнить все намеченное к 40 годам, и уж тогда жить спокойно, занимаясь своим здоровьем, благотворительностью, проводить время на природе».

Примерно с 2003 г. (37 лет) у пациента начал нарушаться сон – затруднилось засыпание, сон стал поверхностным. Постепенно стала возрастать раздражительность, вспыльчивость. Отмечал «неспособность переключиться, забыть о проблемах на работе». Осенью 2006 г. на фоне выраженного эмоционального напряжения (его подвели партнеры) появился дискомфорт в области желудка, была обнаружена язва двенадцатиперстной кишки. Около месяца лечил язву, одновременно при дополнительных обследованиях выявлялись новые расстройства: хр. панкреатит, дисбактериоз. Пациент активно занимался устранением любого найденного отклонения от нормы (в основном эти отклонения касались ЖКТ; больного беспокоили вздутие, «распирание», расстройство стула). Случайной находкой при обследовании было некоторое повышение уровня глюкозы крови. Со слов жены, при этом известии «почернел, потерял себя, перестал всех замечать. Воспринял это как приговор». При обследовании диагноз «диабет» был отвергнут, установлен диагноз «нарушение толерантности к глюкозе». Пациента не удовлетворило объяснение многочисленных консультантов о том, что это предболезнь, которая будет нивелирована соблюдением диеты – пациент всегда был сторонником активных действий. Строго соблюдал диету, при этом вес начал быстро снижаться, что вначале радовало пациента, а затем стало вызывать тревогу (за полгода похудел на 22 кг). Количество обследований стремительно разрасталось, при этом обнаруживались невыраженные диффузные изменения внутренних органов. Пациент был охвачен тревогой (мысли о диабете были постоянными), заметно снизилось настроение (без суточной ритмики; снижение настроения временами достигало степени тоски), возросла раздражительность. Исчезла возможность получать удовольствие. Ухудшился ночной сон (спал с 1 часа до 4, затем с 6 до 7–30). Пациент все чаще чувствовал

нарушение дыхания («его сбивчатость»), «давление» в области солнечного сплетения. Все чаще консультантами рекомендовалось обращение к психоневрологу. За помощью обратился в ЛРНЦ «Феникс».

Соматический статус

Нормостеник, пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые обычного цвета. Периферические лимфоузлы не увеличены. Сердечные тоны – ясные, ритмичные. В легких при аускультации – везикулярное дыхание. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги безболезненна при пальпации. Край гладкий. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с 2-х сторон.

Неврологический статус

В классической и сенсibilизированной пробе Ромберга устойчив. Пальценосовую пробу выполняет точно. Тремора нет. Сухожильные рефлексы живые, симметричны. Патологических рефлексов и нарушений чувствительности нет.

Психический статус

Сознание ясное, правильно ориентирован во всех видах. На беседы приходит охотно, вовремя. Сидит в напряженной позе, скован, на лице – застывшее тревожно-грустное выражение. Речь ускорена по темпу, голос эмоционален, хорошо модулирован. Внимательно следит за своими ответами (немного-словными) и реакцией врача.

Жалобы предъявляет на нарушения сна (спит 3–4 ч в сутки), раздражительность, нервозность, потерю веса. Со слов пациента, «охвачен страхом в отношении диабета; мысли об этом заболевании присутствуют всегда, и лишь иногда переходят на второй план». Активно жалоб на снижение настроения не предъявляет, но при расспросе выявляется чувство тоски, «с ощущением камня на сердце», ангедония, чувство нехватки энергии, бессилие.

Считает, что все происходящее с ним – следствие переутомления, неправильного образа жизни.

Бред и галлюцинации не обнаруживаются.

Результаты дополнительных исследований

- МРТ ГМ 16.8.07. Признаки незначительной дилатации субарахноидальных пространств резидуального характера;
- РЭГ 10.8.07. В обоих бассейнах пульсовое кровенаполнение немного снижено, венозный отток в норме;
- ЭЭГ 10.8.07. Фоновая биоритмика в пределах нормы, однако нагрузка приводит к декомпенсации: появляются изменения в передних отделах мозга, характерные для органического процесса, проявляется фокус пароксизмальной активности в стволе;
- ВИЧ, КСР на сифилис 14.8.07 – отр.;
- ОАК, ОАМ 14.8.07. Без патологии;
- Маркеры вирусных гепатитов 14.8.07. Не обнаружены;
- Литий крови 25.8.07. Менее 0,2 мэкв/л;
- ЭКГ 24.8.07. Умеренные диффузные изменения в миокарде;
- Дексаметазоновый тест 14.8.07/15.8.07: 1153/97 (избыточная супрессия);

- Гормоны щитовидной железы 14.8.07 – в пределах нормы;
- Серотонин крови 14.8.07. Общий серотонин снижен за счет тромбоцитарного; свободный в норме;
- Суточная экскреция катехоламинов 20.8.07. Повышенное содержание дофамина, остальные показатели в пределах нормы;
- Глюкоза крови 14.8.07 и глюкозотолерантный тест 25.8.07 – в норме.

Консультации специалистов:

- Терапевт. 21.8.07. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии. Синдром раздраженного кишечника.
- Эндокринолог 27.8.07. Нарушение толерантности к глюкозе.

24.8.07. проведен консилиум в составе: проф., д.м.н. Бухановский А.О., лечащий врач к.м.н. Солдаткин В.А. Установлен диагноз (рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод), разработана стратегия и тактика терапии.

Проведено лечение:

Терапия антидепрессантами: проведено 2 последовательных курса терапии препаратами в адекватной дозе (Сертралин 200 мг/сут, Кломипрамин 275 мг/сут), достаточной продолжительности (по 6 нед), практически без эффекта. После установления факта резистентности к психотерапии больному предложен курс разгрузочно-диетической терапии, получено согласие.

Курс РДТ составил 17 дней. Динамика уровня кетонов представлена на рисунке 2.

Разгрузочный период был завершён на 17-й день, при появлении 2-го пика уровня кетонов в моче.

После курса РДТ заметно улучшилось настроение, возросла активность больного, улучшился сон. Исчезли соматические жалобы. Для поддержки состояния назначен антидепрессант (Сертралин в дозе 50 мг/сут), с хорошим эффектом (что свидетельствует о преодолении резистентности к лекарственной терапии).

Катамнез составляет 5 лет. Сформировалась качественная ремиссия, самочувствие устойчиво хорошее.

Описанным способом в ЛРНЦ «Феникс» за последние 5 лет (2007–2012 гг.) пролечено 56 больных, страдающих депрессивными расстройствами (депрессивный эпизод и рекуррентное депрессивное расстройство), с признаками фармакорезистентности. Судить об эффективности можно по следующим данным: ремиссия сформировалась на фоне проведения РДТ у 12 (21,4%) больных. Заметная положительная динамика с преодолением фармакорезистентности.



зистентности отмечалась у 23 (41,1%) пациентов. Не отреагировал на терапию (что потребовало поведения ЭСТ в качестве обрывающей и антирезистентной терапии) 21 (37,5%) пациент. Разумеется, эти данные следовало бы иллюстрировать показателями динамики по общепринятым шкалам, и дополнить результатами биохимических исследований (в том числе демонстрирующих состояние серотониновой и катехоламинерной систем), однако авторы рассматривали РДТ как эффективный рутинный способ терапии, не ассоциированный с научным интересом (поскольку еще сравнительно недавно трудно было предвидеть, что существенным доводом против применения ряда методов, например, инсулинотерапии шизофрении, будет «недоказанная эффективность»). Между тем, очевидно, что метод РДТ нуждается в оценке с точки зрения доказательной медицины, а с учетом накопленных в последние десятилетия знаний возможно проведение не просто «рестайлинга» этого метода, но и его качественное переосмысление. Полагаем, что это интересная задача для будущих исследований.

Катамнестическое наблюдение за пациентами, прошедшими курс РДТ, выполнено в сроках от 6 месяцев до 5 лет. Во всех случаях установлено отсутствие значимых нежелательных явлений, которые были бы связаны с методикой голодания. Отмечается тенденция к большей продолжительности ремиссии после проведенного курса, однако этот постулат нуждается в статистической верификации.

Выводы

Разгрузочно-диетическая терапия является проверенным временем, достаточно эффективным методом биологической терапии, обладающим хорошим потенциалом преодоления фармакорезистентности. Отказ от этого метода выглядит данью не столько стандартизированной, сколько шаблонной терапии.

Метод, разработанный более полувека назад, нуждается в оценке при помощи современного клинического и параклинического инструментария и новом патогенетическом осмыслении.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Бухановский А.О., Солдаткин В.А., Бухановская О.А., Косенко В.Г., Перехов А.Я., Мрыхин В.В., Ковалев А.И. Фармакорезистентность при лечении эндогенных психических расстройств и способы ее преодоления: Научно-методическое издание. – Ростов-на-Дону. Издательство лечебно-реабилитационного научного центра «Феникс», 2007. – 108 с.
3. Кокосов А.Н., Луфт В.М., Ткаченко Е.И., Хорошилов И.Е. Лечебное голодание при внутренних болезнях. Методическое пособие. – СПб.: Издательство «Лань», 1999. – 64 с.
4. Мазо Г.Э., Горбачев С.Е., Петрова Н.Н. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008. Вып. 2. С. 87–96.
5. Мосолов С.Н. Справочное руководство по психотропным и противосудорожным препаратам, разрешенным к применению в России. М., 2002. 172 с.
6. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // РМЖ. 2002. Т. 10 № 12–13. С. 21–34.
7. Николаев Ю.С., Нилов Е.И., Черкасов В.Г. Голодание рад здоровья. М., 1988. 131 с.
8. Полищук Ю.И., Рудаков Я.Я. Разгрузочно-диетическая терапия больных гипертонической болезнью с нервно-психическими нарушениями. Методические рекомендации МЗ РСФСР, М., 1981, 26 с.
9. Barbee J., Conrad E.J., Jamhour N.J. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder // Ibid. 2004. Vol. 65. N 7.
10. Blier P., Szabo S.T. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety // J. Clin. Psychiatry. 2005. Vol. 66. Suppl. 8.
11. Brenner H.D., Dencker S.J., Goldstein M. et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. – 1990. – № 16. – P. 551–561.
12. Cowen P.J. New drugs, old problems. Revisiting... Pharmacological management of treatment-resistant depression // Advances in Psychiatric Treatment. 2005. Vol. 11.
13. Fava M., Davidson K.G. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression // Psychiatr. Clin. of New Amer. 1996. Vol. 19. N 2.
14. Thase M.E. Therapeutic alternative to difficult-to-treat depression: A narrative review of the state of the evidence // CNS Spectr. 2004. N 9.

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»				
Ф.И.О.				
Место работы				
Специальность				
Должность				
Телефон				
Почтовый адрес				
индекс	республика, край область			
город		улица		
дом №	корп.		кв. №	
Адрес электронной почты				
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ Психиатрии, проф. Мосолову С.Н или по e-mail: ekostukova@gmail.com				



ПРИМЕНЕНИЕ НОРМОТИМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ушкалова А.В.¹, Ушкалова Е.А.²

¹ ФГБУ «Московский НИИ Психиатрии» Минздравсоцразвития РФ.

² ФГБУ НЦ «Акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ.

РЕЗЮМЕ. Нормотимические средства являются основной группой препаратов, применяемых в терапии биполярного аффективного расстройства (БАР). Планирование беременности у женщины с БАР является крайне важной задачей и требует совместных усилий психиатра и акушера-гинеколога. Нормотимики относятся к одним из наиболее небезопасных психотропных препаратов во время беременности, т.к. обладают высоким потенциалом тератогенного действия. По возможности, следует избегать применения препаратов этой группы, по крайней мере, на протяжении первого триместра беременности, однако, этот вопрос должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае, с учетом возможных последствий как самого заболевания, так и лекарственной терапии для матери и для плода.

Течение БАР характеризуется ранним началом и хроническим рецидивирующим течением, и, зачастую, обуславливает необходимость пожизненной профилактической терапии. Распространенность этого заболевания по данным зарубежных эпидемиологических исследований достигает 4–6,4% [23,33]. Беременность не оказывает протективного действия в отношении развития рецидивов большинства психических заболеваний, в том числе и БАР [44]. Риск развития рецидива существенно увеличивается в случае отмены лекарственной терапии в период беременности, особенно, если отмена препаратов проводилась быстро. С точки зрения развития рецидивов наиболее опасен послеродовой период.

Вопрос о применении психотропных препаратов в период гестации должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае после тщательного взвешивания соотношения польза/риск лекарственных средств и отсутствия фармакотерапии. При легком течении заболевания возможно применение психотерапевтических методов лечения, однако у большинства женщин со среднетяжелыми и тяжелыми формами психических заболеваний польза от фармакотерапии, как правило, превышает ее риск.

К числу наиболее часто применяемых препаратов во время беременности относятся нормотимики – препараты лития и антиконвульсанты (вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин и др.). Первые используют преимущественно для БАР, вторые, наряду с БАР, применяют для лечения эпилепсии, которой страдают примерно 0,5% беременных женщин [64].

Безопасность и фармакокинетика препаратов лития в период беременности

По классификации безопасности во время беременности FDA литий относится к категории D, что означает, что при его применении во время беременности продемонстрирован существенный риск для плода. Считается, что препараты лития повышают риск возникновения врожденных сердечно-сосудистых дефектов, особенно аномалии Эбштейна.

У детей, матери которых принимали их на ранних сроках беременности, частота этой врожденной аномалии составляет 0,05–0,1% и превышает частоту ее развития в общей популяции примерно в 20–40 раз [14,29]. Однако, согласно данным мета-анализа 385 исследований, риск мальформаций под влиянием лития остается недоказанным [38]. В любом случае абсолютный риск развития врожденных аномалий сердца при применении лития во время беременности достаточно низок. Кроме того, аномалии Эбштейна развиваются только в том случае, когда воздействие лития на плод совпадает по срокам с периодом формирования сердца в процессе органогенеза (преимущественно 3–6 неделя гестации).

Женщине, планирующей беременность, препараты лития рекомендуется, по возможности, отменять, по крайней мере, на время I триместра. В случае наступления беременности на фоне лечения литием целесообразно подробно обсудить с женщиной пользу и риски, связанные с продолжением лечения, и вместо отмены препарата предложить ей тщательный мониторинг концентраций лития в крови и состояния плода [6,72]. Это связано с тем, что постепенная отмена лития на протяжении 2–4 недель при наступившей беременности не позволяет снизить риск тератогенного действия, а его резкая отмена сопряжена с высоким риском развития рецидива. В случае необходимости применения нормотимических средств во время беременности, включая I триместр, литий в связи с невысоким абсолютным риском тератогенности и достаточно хорошей изученностью рассматривается в качестве препарата выбора [72].

Литий обладает узким терапевтическим индексом. Диапазон его терапевтических концентраций составляет 0,6–0,8 ммоль/л при применении в качестве препарата поддерживающей терапии и 0,8–1,2 ммоль/л – при лечении маниакальных состояний. Несмотря на узкий терапевтический индекс, наблюдается корреляция между дозами лития, его концентрациями в крови и токсическими эффектами, поэтому мониторинг концентраций в крови позволяет существенно повысить безопасность терапии. Кроме того, в период лечения необходимо контролировать уровни электролитов в сыворотке крови, а также

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики лития и рекомендации по применению и мониторингу во время беременности [28, 67, 72]

Особенности фармакокинетики	Рекомендации
<p>Во вторую половину беременности клиренс повышается на 30%–50%.</p> <p>Уровень терапевтических концентраций в сыворотке крови 0,6–1,2 мэкв/л.</p> <p>Период полувыведения: 22 часа.</p>	<p>Перед назначением необходимо определить функцию щитовидной железы и почек.</p> <p>Определять концентрацию ТТГ каждые 3–6 месяцев.</p> <p>Применять в минимальной эффективной дозе.</p> <p>Обычно доза составляет 900–1200 мг/сут для поддерживающей терапии и 1200–2400 мг/сут при остром эпизоде.</p> <p>Для того, чтобы избежать создания высоких концентраций в крови, рекомендуется принимать препараты с контролируемым освобождением действующего вещества* и делить суточную дозу на несколько приемов.</p> <p>По возможности, избегать применения в первом триместре.</p> <p><i>Легкая форма заболевания в стабильном состоянии:</i> постепенная (> 2 недель) отмена до беременности и разработка плана ведения при беременности, по возможности, без поддерживающей терапии.</p> <p><i>Тяжелая форма заболевания с умеренным риском рецидива:</i> оценить пользу и риск; по возможности, избегать применения, по крайней мере, в первом триместре.</p> <p><i>Тяжелая форма заболевания с высоким риском рецидива:</i> продолжать терапию на протяжении беременности при условии согласия женщины, проинформированной о риске тератогенности.</p> <p>Уровни препарата в крови в период беременности могут снижаться, необходимо регулярное мониторирование концентраций.</p> <p>Измерение уровня концентраций в крови следует проводить ежемесячно в 1-ую половину беременности, еженедельно – в III триместре.</p> <p>Поддерживать гидратацию у матери.</p> <p>Если препарат отменяли во время родов, возобновлять применение в послеродовом периоде, как только стабилизируется состояние женщины, в дозе, которая использовалась до беременности.</p> <p>При применении в I триместре – провести на 16–18-й неделе ультразвуковое исследование с высоким разрешением и эхокардиографию у плода.</p>

ТТГ – тиреотропный гормон.

* В РФ такие лекарственные формы не зарегистрированы.

функцию почек и щитовидной железы, так как литий может вызывать почечную недостаточность, гипотиреоз и в редких случаях гипертиреоз у матери.

Дозы препаратов лития подбираются индивидуально на основании данных мониторинга концентраций в крови. На высокие концентрации препарата в сыворотке крови и необходимость коррекции дозы могут указывать такие симптомы как тремор, седация и забывчивость.

Экскреция лития почками повышается по мере увеличения сроков беременности, что обычно вызывает необходимость повышения его доз [58]. Во время родов почечный клиренс лития резко падает. С целью предотвращения токсических эффектов рекомендуют его отмену или снижение дозы за 7–10 дней до родов с последующим возобновлением приема после родов [68]. В небольшом проспективном исследовании показано, что такая тактика позволяет значительно снизить частоту осложнений у плода, поддерживая при этом состояние эутимии у матери [7]. Отмена лития в день родов нецелесообразна, так как сопряжена с высоким риском развития аффективного эпизода в послеродовом периоде. Женщины, получающие литий, должны находиться в период родов под тщательным медицинским контролем. У них необходимо поддерживать адекватную гидратацию, а при длительных родах предусмотреть внутривенное введение жидкости. Фармакокинетические характеристики лития и рекомендации по его мониторингу в период гестации суммированы в табл. 1.

Токсические эффекты лития у новорожденного обычно проявляются летаргией и синдромом «вялого младенца» (floppy baby syndrome), для которого характерны респираторные нарушения, цианоз и снижение мышечного тонуса. Эти симптомы являются

дозозависимыми и развиваются на фоне высокого уровня лития в крови в поздние сроки беременности. Обычно они носят легкий и транзиторный характер [28, 52]. Влияние лития на отдаленные исходы развития детей остается неизвестным [16].

Безопасность и фармакокинетика антиконвульсантов во время беременности

Данные о безопасности антиконвульсантов, наиболее широко применяемых в качестве нормотимиков, представлены в таблице 2. Большинство антиконвульсантов обладают тератогенным потенциалом. Предполагают, что риск развития больших врожденных аномалий при применении во время беременности монотерапии препаратами этой группы удваивается, а при применении комбинированной терапии – утраивается по сравнению с популяцион-

Таблица 2. Безопасность нормотимических средств из группы антиконвульсантов в период беременности [4]

Препарат	Категория безопасности FDA*
Вальпроат	D
Карбамазепин	D
Ламотриджин	C
Топирамат	D

* Категории безопасности FDA: А – контролируемы исследования; В – нет доказательств риска у людей; С – риск нельзя исключить; D – определенные доказательства риска; X – противопоказан при беременности.

ным уровнем [22]. При интерпретации этих данных следует учитывать, что данные о безопасности антиконвульсантов во время беременности получены преимущественно в исследованиях с участием женщин, страдающих эпилепсией, а сама эпилепсия способствует повышению риска врожденных аномалий примерно в 4 раза [40]. Использование противосудорожных препаратов на ранних сроках гестации может приводить к развитию дефектов сердца, нервной трубки, конечностей, гениталий, характерных черепно-лицевых аномалий, микроцефалии, расщелин губы и неба, а также замедлению внутриутробного роста. Максимальный риск при монотерапии препаратами этой группы ассоциируется с применением высоких доз вальпроевой кислоты [11]. Результаты исследований постоянно указывают на то, что риск развития больших врожденных аномалий при применении вальпроата беременными в 2–4 раза выше, чем при применении карбамазепина и ламотриджина [5,69, 70]. В мета-анализе, включавшем данные 59 исследований, (65 533 беременных женщин с эпилепсией и 1817024 здоровых женщин), риск развития больших врожденных аномалий при монотерапии вальпроатом составил 10,73 % (95% ДИ: 8.16–13.29) [40]. Тератогенный эффект вальпроата носит дозозависимый характер. Врожденные аномалии редко развиваются при его использовании в суточной дозе ниже 1000 мг и концентрациях в крови ниже 70 мкг/мл. При применении в дозе \leq 1000 мг/сут прежде всего снижается частота поражений нервной трубки [57]. Дальнейшее уменьшение дозы, по данным анализа 5 европейских исследований, не приводит к снижению риска врожденных аномалий [57].

Согласно результатам мета-анализа Meador *et al.* (2009), в который были включены данные 4411 женщины, получавшей во время беременности карбамазепин, частота больших врожденных аномалий у детей, подвергшихся воздействию этого препарата, составила 4,6% (95% ДИ: 3.48–5.76) и оказалась достоверно ниже, чем при применении других антиконвульсантов [42]. По данным Регистра беременности Соединенного королевства, общая частота врожденных аномалий при монотерапии данным препаратом во время беременности была равна 2,2% [47]. Частота развития дефектов нервной трубки при лечении беременных карбамазепином составляет от 0,5 до 1% [12, 60]. Дефекты нервной трубки не возникают, если карбамазепин назначается спустя 4 недели после зачатия, т.е. после закрытия нервной трубки [60]. Однако его применение в этот период ассоциируется с другими мальформациями. В ряде исследований был выявлен повышенный риск рото-лицевых расщелин при внутриутробном воздействии карбамазепина [20,31], причем в одном из них этот риск в 24 раза превышал таковой у населения в целом [20]. В небольшом проспективном исследовании, включавшем 35 женщин, получавших карбамазепин в первом триместре, черепно-лицевые дефекты наблюдались у 11% родившихся живыми детей, гипоплазия пальцев/ногтей – у 26%, отставание в развитии – у 20% [31]. В исследовании Thomas *et al.*, проведенного в индийской популяции была выявлена повышенная частота (6.3%) дефектов сердца у новорожденных [62]. В то же время, по данным Регистра Соединенного королевства, часто-

та дефектов сердца (0,7%) у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию карбамазепина, не отличалась от таковой у населения в целом [47].

Карбамазепин может вызывать дефицит витамина К у плода, приводя к развитию кровотечений у новорожденного и нарушению морфологии лица [67]. Кроме того, описаны случаи транзиторной гипербилирубинемии у новорожденных [45]. Вальпроат и карбамазепин могут вызывать замедление внутриутробного роста [21] и уменьшение окружности головы у новорожденного [59]. У детей, матери которых получали вальпроат незадолго до родов, описано замедление частоты сердечных сокращений [30], транзиторные симптомы гепатотоксичности [15] и гипогликемии [61], снижение уровня фибриногена и кровотечения у новорожденных [36]. Возможно развитие синдрома отмены у новорожденных, клинически проявляющегося раздражительностью, беспокойством, нарушением питания и изменением мышечного тонуса [32].

Внутриутробное воздействие вальпроата ассоциируется с повышенным риском когнитивных и поведенческих проблем у детей [1,41, 48]. Особенно высокий риск нейроповеденческих нарушений наблюдается при применении вальпроата в комбинации с другими психотропными средствами [16]. В проспективном исследовании NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) (28 центров Соединенного королевства и США, 322 пары мать/ребенок) серьезные нежелательные исходы (врожденные аномалии, отставание в развитии или смерть) наблюдались при применении вальпроата в 25% случаев [39]. В 3-летнем возрасте у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроата, отмечалось отставание по уровню IQ в среднем на 9, 7 и 6 баллов ниже, чем у их сверстников, матери которых получали во время беременности ламотриджин, фенитоин и карбамазепин соответственно [41]. При применении карбамазепина серьезные нежелательные исходы наблюдались в данном исследовании у 14% детей. Это исследование также выявило негативное дозозависимое влияние карбамазепина на вербальные функции детей 2–3 лет, подвергшихся его воздействию в пренатальном периоде. Данные других исследований в отношении нейроповеденческой токсичности карбамазепина противоречивы, однако считают, что серьезных нарушений когнитивных функций этот препарат не вызывает [2,17]. В целом риск неблагоприятных исходов беременности, включая отставание детей в развитии, при применении карбамазепина беременными значительно ниже, чем при применении вальпроата [37].

Безопасность окскарбазепина у беременных изучена плохо. В нескольких исследованиях повышенного риска врожденных аномалий при монотерапии препаратом не выявлено [46].

Данные о тератогенном потенциале ламотриджина достаточно противоречивы [53]. Согласно результатам анализа регистров беременности и других исследований, большие врожденные аномалии наблюдаются у 2,6–3,2 % детей, внутриутробно подвергшихся действию этого препарата, что не отличается от частоты врожденных аномалий у населения в целом [9, 18, 67]. Однако в регистре беременности Великобритании был показан повышенный риск

развития лицевых расщелин под влиянием ламотриджина (0,89% из 564 случаев) [26]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании [34]. Анализ регистра беременности Великобритании также позволил выявить дозозависимый характер тератогенного эффекта ламотриджина. Повышение риска развития лицевых расщелин наблюдалось при его применении в суточных дозах выше 200 мг [47].

Ограниченность и противоречивость данных не позволяют сделать окончательного заключения о наличии тератогенного потенциала у ламотриджина, однако он представляется более безопасным препаратом для беременных, чем вальпроат и карбамазепин [43].

На сегодняшний день не описано акушерских или неонатальных осложнений, связанных с применением во время беременности монотерапии ламотриджином. Сведения о нейрорповеденческой токсичности ламотриджина ограничены. В исследовании, проследившем до достижения 1 года 23 ребенка, внутриутробно подвергшихся воздействию препарата, не было выявлено отклонений в развитии [35]. Аналогичные данные получены в другом исследовании с участием 62 детей, наблюдение за которыми проводилось в течение первого года жизни [13].

У новорожденных, внутриутробно подвергшихся действию ламотриджина, потенциально возможно развитие токсических эффектов, включая кожную сыпь. Повышенный риск развития сыпи связан с тем, что ламотриджин метаболизируется преимущественно путем глюкуронирования – видом метаболизма, который находится у новорожденных в крайне незрелом состоянии [50].

Использование топирамата во время гестации сопряжено с повышенным риском возникновения расщелин губы и неба. По данным Североамериканского регистра противозепилептических препаратов относительный риск ротолицевых расщелин под влиянием топирамата повышается по сравнению с общепопуляционным уровнем в 21,3 раза, по данным регистра Великобритании – в 16 раз [27]. На основании этих данных в апреле 2011 г. FDA перевело его из категории безопасности «С» в категорию «D».

Риск развития тератогенных эффектов наиболее высок при сочетанном применении антиконвульсантов [16, 22]. В систематическом обзоре показано, что риск врожденных дефектов при политерапии повышается в том случае, если комбинации включают вальпроат, фенобарбитал или фенитоин [40]. Наиболее опасной с точки зрения развития врожденных дефектов считают комбинацию вальпроата с карбамазепином. По данным Североамериканского регистра, частота мальформаций при применении во время беременности данной комбинации составляет 15,4% [24]. В последние годы беспокойство также вызывает сочетанное применение вальпроата и ламотриджина. По данным Регистра беременностей Великобритании, большие врожденные аномалии наблюдались у 9,6% детей, матери которых принимали комбинацию вальпроата и ламотриджина (n = 141) и полностью отсутствовали у детей, подвергшихся воздействию комбинации карбамазепина и ламотриджина (n = 118) [47]. Сходный риск при использовании комбинации вальпроата

с ламотриджином (9,1%) был продемонстрирован и в исследовании, основанном на данных Североамериканского регистра беременности антиконвульсантов [24]. В то же время риск врожденных аномалий при использовании ламотриджина в комбинации с другими противосудорожными препаратами составил 2,9%. Предполагают, что вальпроат снижает ассоциированную с беременностью индукцию метаболизма ламотриджина и, таким образом, способствует повышению его концентраций в крови [65].

С целью профилактики врожденных аномалий при применении антиконвульсантов во время беременности рекомендуется назначать фолиевую кислоту в суточной дозе 3–5 мг. В мета-анализе 5 рандомизированных и квазирандомизированных исследований с участием 6105 женщин было показано, что фолиевая кислота в виде монотерапии или в комбинации с другими витаминами и минералами предотвращает дефекты нервной трубки, но не оказывает протективного действия в отношении других врожденных аномалий [10].

Применение вальпроата у женщин детородного возраста в связи с высоким тератогенным потенциалом возможно только при отсутствии эффективных альтернатив [49]. Женщине, планирующей беременность, вальпроат и карбамазепин следует, по возможности, отменить. Их также рекомендуется отменить при наступлении незапланированной беременности. Отмену нормотимиков следует проводить постепенно (не менее 2 недель). У женщин с БАР резкая отмена лития и вальпроата ассоциируется с укорочением в 11 раз (по сравнению с постепенной отменой) времени до развития рецидива [66].

Использование вальпроата во время беременности допускается только в случае неэффективности других препаратов. Его назначают в минимальной эффективной дозе в лекарственной форме с медленным высвобождением действующего вещества, максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг (в несколько приемов). При необходимости возможно его сочетание с другим нормотимическим средством (но не карбамазепином). Женщину необходимо проинформировать о повышенном риске неблагоприятного исхода для новорожденного, включая отставание ребенка в интеллектуальном развитии.

Концентрации большинства антиконвульсантов снижаются на протяжении беременности, поэтому рекомендуется их мониторинг [51, 56]. Например, концентрации вальпроата в крови в третьем триместре снижаются на 50%, однако уровни активной не связанной с белками фракции препарата существенно не изменяются [63]. Концентрации ламотриджина в плазме крови в конце беременности в 3,6 раза ниже, чем до зачатия, во время родов – в 5,8 раза ниже [28]. Поскольку концентрации антиконвульсантов в крови у беременных подвержены значительным межиндивидуальным колебаниям, в качестве контрольного показателя следует использовать уровень концентраций, определенный у женщины в предгравидарный период [56]. Рекомендации по применению и терапевтическому мониторингу антиконвульсантов у беременных женщин представлены в таблице 3.

Таким образом, нормотимические средства относятся к одним из наиболее небезопасных психотроп-

ных препаратов во время беременности и обладают высоким потенциалом тератогенного действия, поэтому планирование беременности у женщин, получающих препараты данной группы, представляется крайне важным.

Врач должен подробно проинформировать будущую и ее близких о рисках, связанных с незапланированной беременностью, рисках лекарственной терапии в период беременности и рисках, связанных с отсутствием лечения в этот период.

Для предупреждения незапланированной беременности женщинам с БАР необходимо обеспечить надежную контрацепцию. При этом следует учитывать, что карбамазепин, окскарбазепин, обычно в дозах, превышающих 1200 мг/сут, и топирамат в дозе выше 200 мг/сут усиливают метаболизм оральных контрацептивов, в связи с чем при лечении этими препаратами, следует назначать другие методы контрацепции [54]. У больных, получающих антиконвульсанты, индуцирующие изоферменты цитохрома P₄₅₀ (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат), также может снижаться эффективность

инъекционных и имплантируемых лекарственных форм гормональных контрацептивов. Например, у женщин, получавших карбамазепин, описаны случаи неэффективности подкожных имплантатов левоноргестреля [19]. Некоторые эксперты рекомендуют женщинам, принимающим эти препараты, инъекции медроксипрогестона ацетата (Депо-Провера), вводимого с укороченными интервалами – 1 раз в 10 недель вместо стандартного режима 1 раз в 12 недель [8]. Им также можно рекомендовать негормональные методы контрацепции или оральные контрацептивы, содержащие не менее 50 мкг эстрогенного компонента [3]. Были выявлены клинически значимые взаимодействия между ламотриджином и оральными контрацептивами. Оральные контрацептивы могут снижать концентрации ламотриджина на 49%, а ламотриджин, в свою очередь, способен снижать эффективность контрацепции [55]. Другие лекарственные препараты, применяемые для лечения БАР совместимы с применением оральных противозачаточных средств, однако наиболее надежным методом контрацепции для женщин с БАР считается

Таблица 3. Фармакокинетические характеристики антиконвульсантов и рекомендации по их применению и мониторингу во время беременности [28, 67]

Препарат	Фармакокинетика	Рекомендации
Вальпроат	Клиренс варьирует. Уровень терапевтических концентраций в сыворотке крови: 50–100 мг/мл. Период полувыведения: 9–16 ч.	По возможности, избегать применения во время беременности и/или в первом триместре. Снижение тератогенного риска наблюдается при применении в дозе < 1000 мг/сут (концентрации в сыворотке крови < 70 мкг/мл), разделенной на 3 приема. Однократное дозирование в сутки может приводить к созданию непредсказуемо высоких пиковых уровней. Определение концентраций в крови рекомендуется ежемесячно во II триместре и еженедельно – в III триместре. Мониторировать уровни в крови. Применять витамин К в течение последнего месяца беременности и вводить новорожденному. Назначать фолиевую кислоту в период зачатия и в I триместре. При применении в I триместре – провести к 18-ой неделе ультразвуковое исследование с высоким разрешением.
Карбамазепин	Клиренс варьирует. Период полувыведения: переменный.	По возможности, избегать применения во время беременности и/или в первом триместре. При необходимости применения использовать в виде монотерапии, разделив суточную дозу на несколько приемов. Мониторировать сывороточную концентрацию не связанной с белками фракции препарата Определение концентраций в крови рекомендуется ежемесячно во II триместре и еженедельно – в III триместре. Назначать фолиевую кислоту во время зачатия и в I триместре. Применять витамин К в течение последнего месяца беременности и вводить новорожденному У женщин, начавших применение после зачатия, более высокий риск серьезных побочных эффектов (агранулоцитоз, печеночная недостаточность, синдром Стивенса–Джонсона). При применении в I триместре – провести к 18-й неделе ультразвуковое исследование с высоким разрешением и эхокардиографию плода.
Ламотриджин	Нет стандартных сывороточных уровней. Период полувыведения: 25 ч (варьирует при совместном применении с ферментиндуцирующими антиконвульсантами). Повышение клиренса с увеличением срока беременности, приводящее к более низким сывороточным уровням, после родов концентрации в крови быстро возвращаются к уровню до зачатия.	Для снижения риска врожденных аномалий рекомендуется применение в суточной дозе ниже 200 мг. Необходим тщательный подбор доз во время беременности и в раннем послеродовом периоде, так как во время беременности существенно повышается клиренс препарата.
Топирамат	Плохо изучена.	Соблюдать осторожность во время беременности.

внутриматочный. Женщине, планирующей беременность, следует, по возможности, отменить вальпроат, карбамазепин и литий. В британском руководстве также рекомендуется отмена ламотриджина [49]. Применение вальпроата у женщин детородного возраста в связи с высоким тератогенным потенциалом возможно только при отсутствии эффективных альтернатив [49]. Отмену нормотимиков следует проводить постепенно (в течение не менее 2 недель).

Пациенткам, находящимся в стабильном состоянии, психотропные препараты можно отменить на период попытки зачатия и первого триместра беременности. В случае, если отмена фармакотерапии не представляется возможной, в прегравидарном периоде следует оценить ответ на монотерапию в минимальной эффективной дозе. С этой целью

надо попробовать постепенно снизить дозу лекарственного препарата. Возобновление симптомов заболевания на фоне снижения доз или отмены лечения, как правило, свидетельствует о необходимости продолжения фармакотерапии в период беременности.

Предпочтение следует отдавать ЛС с наименее выраженным потенциалом тератогенного действия, по возможности, избегать комбинированной терапии. Однако наиболее важным фактором при выборе лекарственной терапии беременной является эффективность препарата в анамнезе. В ряде случаев подтвержденная эффективность может оправдать применение ЛС с относительно высоким тератогенным потенциалом [6]. В целом предпочтение следует отдавать «старым» более изученным ЛС.

Литература

1. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, Vol. 75, p.1575–1583
2. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. // *Am J Psychiatry*, 1996, Vol.153, p.592–606
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). // *Am J Psychiatry* 2002, Vol 159, p.1–50
4. Armstrong C. ACOG Guidelines on Psychiatric Medication Use During Pregnancy and Lactation Practice Guidelines. // *Am Fam Physician*, 2008, Vol. 78, №6, p.772–778
5. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring // *Neurology*, 2005, Vol. 64, №11, p.1874–1878
6. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women // *Bipolar Disord.*, 2004, vol. 6, p.2–13, 271.,
7. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium // *JAMA*, 1994, Vol. 271, p.146–150
8. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. // *CNS Drugs*, 2002, Vol.16, p.263–272
9. Cunnington M, Ferber S, Quartey G. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory C. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study // *Epilepsia*, 2007, Vol.48, №6, p.1207–1210
10. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, Vol.10, CD007950.
11. De Santis M, De Luca C, Mappa I, et al. Antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacokinetics and transplacental transfer. // *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, Vol.12, №5, p.781–8.
12. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. // *Neurology*, 2001, Vol.57, p.321–324
13. Dominguez SM, Morales A, Santiago GR, et al. Gestational lamotrigine monotherapy: Congenital malformations on psychomotor development. // *Epilepsia*, 2004, Vol.45, p.229–230.
14. Edmonds LD, Oakley GP. Epstein's anomaly and maternal lithium exposure during pregnancy // *Teratology*, 1990, Vol.41, p.551–552
15. Felding I, Rane A. Congenital liver damage after treatment of mother with valproic acid and phenytoin. // *Acta Paediatrica Scand*, 1984, Vol.73, p.565–568
16. Galbally M, Roberts M, Buist A. Perinatal Psychotropic Review Group. Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. // *Aust N Z J Psychiatry*, 2010, Vol.44, №11, p.967–77
17. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications // *Depress Anxiety*, 2010, Vol. 27, №7, p.675–686
18. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. // *Neurology*, 2009, Vol.73, №2, p.142–9
19. Haukkaa M. Contraception by Norplant subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant treatment. // *Contraception*, 1986, Vol.33, p.559–565.
20. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Wyszynski DF, Holmes LB. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2007, Vol.17, p.357.
21. Hillesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML, Bardy AH. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. // *Lancet*, 1981, Vol. 2, p.165–167
22. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. // *Expert Rev Neurother*, 2010, Vol.10, №6, p.943–59
23. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, et al. Screening for bipolar disorder in the community. // *J Clin Psychiatry*, 2003, Vol.64, p.53–59
24. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, et al. Fetal Effects of Anticonvulsant Polytherapies: Different Risks From Different Drug Combinations. // *Arch Neurol*, 2011, Vol.68, №10, p.1275–81
25. Holmes LB, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Pregnancy registries; larger samples sizes essential. // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2008, Vol.82, p.307
26. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. // *Arch Neurol*, 2004, Vol.61, №5, p.673–8.
27. Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK epilepsy and pregnancy registry. // *Neurology*, 2008, Vol.71, p.272–276
28. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, et al. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. // *South Med J*, 2001, Vol. 94, p.304
29. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. // *Lancet*, 1992, Vol. 339, p.530–533.
30. Jager-Roman E. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. // *J Pediatrics*, 1986, Vol.108, p.997–1004.
31. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. // *N Engl J Med*, 1989, Vol.320, p.1661–1666
32. Kennedy D, Koren G. Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age. // *J Psychiatry Neuroscience*, 1998, Vol.23, p.223–228
33. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // *A. Arch Gen Psychiatry*, 2005, Vol. 62, p.617–627
34. Lamotrigine Pregnancy Registry. Interim Report. 1 September 1992 through 31 March 2009. Kendle International, Inc, Wilmington NC, January 2009
35. Mackay F, O'Brien T, Hitchcock A. Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. // *Epilepsia* 1997, Vol.38, p.881–886
36. Majer R, Green P. Neonatal afibrinogenemia due to sodium valproate. // *Lancet*, 1987, Vol.2, p.740–741.
37. Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. // *Seizure - Eur J Epilep*, 2002, Vol.11, p.512–8
38. McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. // *Lancet*, 2012, Vol.379(9817), p.721–8
39. Meador K, Baker GA, Clayton Smith J, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on serious adverse outcomes in children exposed in utero. // *Epilepsia*, 2004, Vol.45, p.48.
40. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts // *Epilepsy Res*, 2008, Vol.8, №11, p.1–13
41. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. // *N Engl J Med*, 2009, Vol.360, p.1597
42. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. // *Epilepsy Behav.*, 2009, Vol.15, №3, p.339–343
43. Meador KJ, Zupanc ML. Neurodevelopmental outcomes of children born to mothers with epilepsy. // *Cleve Clin J Med*, 2004, Vol.71, Suppl 2, p.38–41

44. Meltzer-Brody S, Thorp J. The contribution of psychiatric illness on perinatal outcomes. // BJOG, 2011, 118(11), p.1283-4
45. Merlob P, Mor N, Litwin A. Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding. // Ann Pharmacother, 1992, Vol.26, p.1563-1565
46. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. JAMA. 2011 May 18;305(19):1996-2002
47. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation Risks of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: A Prospective Study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. // J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, Vol.77, p.193-198
48. Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, et al. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. // Neurology, 2011, Vol.76, №8, p.719-26
49. NICE clinical guideline 38 Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care, 2006
50. Ohman I, Vitols S, Tomson T: Lamotrigine in pregnancy, pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. // Epilepsia, 2000, Vol. 4, p.1709-713
51. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. // Neurology, 2003, Vol. 61, №6, Suppl 2, p.35-42.
52. Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. // Am J Obstet Gynecol, 2002, Vol. 187, p.245
53. Prakash, Prabhu L V, Nasar M A, et al. Lamotrigine in pregnancy: safety profile and the risk of malformations. // Singapore Med J, 2007, Vol. 48, Vol.10, 880- 883
54. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. // Seizure, 2008, Vol.17, №2, p.141-4
55. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. // Neurology, 2003, Vol.61, p.570-571
56. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. // Curr Opin Neurol., 2009, Vol.22, №2, p.157-61
57. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. // Ann Neurol, 1999, Vol.46, №7, p.739-746
58. Schou M, Amdisen A, Steenstrup OR. Lithium and pregnancy, II: hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. // Br Med J, 1973, Vol. 2, p.137-138
59. Scolnick D. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. // JAMA, 1994, Vol. 271, p.767-770
60. Theis JWG, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG (eds). Avery's Drug Treatment, Adis International Limited: Auckland (4th ed), 1997.
61. Thisted E, Ebbesen F. Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. // Arch Dis Child, 1993, Vol. 69, p.288-291
62. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, et al. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. // Pediatr Cardiol, 2008, Vol.29, №3, p.604-608
63. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. // Ther Drug Monit, 2005, Vol.27, №6, p.718-21
64. Tomson T. Which Drug for the Pregnant Woman with Epilepsy? // NEJM, 2009, Vol. 360, p.1667-1669
65. Tomson T, Luef G, Sabers A, et al. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. Neurology 2006; 67:1297-9.
66. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. // American Journal of Psychiatry, 2007, Vol.164, №12, p.1817-1824
67. Ward S, Wisner L. Collaborative Management of Women with Bipolar Disorder During Pregnancy and Postpartum: Pharmacologic Considerations. // J Midwifery Womens Health, 2007, Vol.52, №1, p.3-13
68. Weinstein MR. Lithium treatment of women during pregnancy and in the post-delivery period, in Handbook of Lithium Therapy. / Edited by Johnson FN. Baltimore, University Park Press, 1980, pp 421-429
69. Wide K, Winblad B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. // Acta Paediatr, 2004, Vol.93, №2, p.174-176.
70. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. // Neurology, 2005, Vol.64, p.961-965
71. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. // Bipolar Disord., 2009, Vol.11, №3, p.225-55
72. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. // Am J Psychiatry, 2004, Vol. 161, p. 608-20

Анонс

К 50-летию юбилею отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии Минздрава под редакцией профессора С.Н. Мосолова вышел в свет очередной сборник оригинальных работ «Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике)», отражающих результаты проведенных в отделе за последние 10 лет научных исследований. Освещаются теоретические и практические аспекты применения новых медикаментозных и немедикаментозных методов лечения психических расстройств. Особое внимание в этот раз уделяется систематическому анализу данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отвечающих требованиям доказательной медицины, с целью обобщения этих сведений в виде конкретных клинических рекомендаций, терапевтических алгоритмов и практических советов по ведению отдельных категорий психически больных. Из этих же практических соображений по каждому психофармакологическому классу приводятся клинико-биологические классификации, современные научные данные по фармакодинамике и фармакокинетике препаратов.

Книга содержит несколько глав по терапии основных психических заболеваний, включая шизофрению, рекуррентную депрессию, биполярное аффективное расстройство, тревожные расстройства, а также главу по резистентности и интолерантности к психофармакотерапии и главу по немедикаментозным методам терапии, которая целиком посвящена современным методам стимуляции мозга – электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции. Каждую главу предваряет обзорная статья по проблеме с приведением данных систематических обзоров (мета-анализов) и имеющихся в доступной литературе РКИ. В ней также даются необходимые сведения по основным группам применяемых при этом заболеваниях психотропных препаратов. В каждом разделе приводятся также результаты собственных терапевтических исследований по оценке сравнительной эффективности и переносимости новых лекарственных средств и методов лечения на различных этапах терапии.

Книга предназначена прежде всего для практических врачей-психиатров, но также будет интересна научным сотрудникам, преподавателям ВУЗов, неврологам, фармакологам и врачам других специальностей. Заявки на приобретение книги можно оставить на сайте журнала или отправить по адресу profmosolov@mtu-net.ru.

Сборник можно купить в интернет-магазине. Электронный адрес: <http://www.mbookshop.ru>.

Редакция



СУЛЬПИРИД В ЛЕЧЕНИИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

Завьялова Н.Е.¹, Салмина-Хвостова О.И.²

ГБУЗ КО «Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница», 654005, г. Новокузнецк, Кемеровская область, ул. Малая, 6¹

ГБОУ ДПО Новокузнецкий институт усовершенствования врачей Росздрава, 654005, г. Новокузнецк, Кемеровская область, пр. Строителей, 5²

РЕЗЮМЕ. В исследовании участвовали две группы пациентов. В I группу вошли 37 больных опийной наркоманией в возрасте 18–34 лет (средний возраст обследованных составил $24,40 \pm 7,56$ лет), которым в постабстинентном периоде назначались антидепрессанты (амитриптилин 150–75 мг/сут.) в сочетании с сульпиридом 400–600 мг/сут. в течение 6 недель. II группу составили 26 больных опийной наркоманией (средний возраст обследованных $25,55 \pm 4,56$ лет), в терапевтические схемы которых сульпирид не был включен. Выявленную эффективность сульпирида, нормализующую поведенческие расстройства, можно рассматривать как косвенное влияние основного действия препарата на эмоциональную сферу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опийная наркомания, лечение, сульпирид.

Актуальность

Мировая статистика свидетельствует о повсеместном и неуклонном увеличении больных наркоманией [1,2]. В настоящее время в Российской Федерации отмечается высокая распространённость наркологических заболеваний. В 2009 г. специализированными учреждениями Минздравсоцразвития России зарегистрировано 3 250 664 больных наркологическими расстройствами, т.е. 2 290,7 в расчете на 100 тыс. населения [11].

Повышение эффективности лечения зависимости от психоактивных веществ относится к основным проблемам наркологии. Неудивительно, что вопросам терапии этих состояний посвящено значительное число отечественных и зарубежных исследований [13].

Существующие на сегодняшний день методы лечения наркоманий остаются малоэффективными. Низкая эффективность лечения наркоманий обусловлена, прежде всего, тем, что зависимость от любого типа психоактивных веществ неизбежно затрагивает эмоционально-аффективную сферу жизнедеятельности человека. Возникновение и становление наркомании на самых первых этапах ее развития связано с воздействием наркотика на эмоционально-позитивные центры головного мозга. В свою очередь, эмоциональные сдвиги, обусловленные воздействием наркотического вещества, формируют «рефлекс цели» – рефлекс поиска очередного эмоционально-позитивного подкрепления поведения индивида. Экспериментальные данные свидетельствуют, что при постоянном приеме психоактивных веществ в организме формируется специфическая функциональная система [7, 15, 16]. Под влиянием потребляемых наркотиков в организме происходят нарушения метаболизма, которые начинают выступать в качестве причины, инициирующей организацию патологической функциональной системы потребления наркотических веществ. В дальнейшем это является причиной возникновения непреодолимого влечения к психоактивному веществу. Субстратом патологи-

ческой функциональной системы являются нейрохимические изменения в головном мозге под воздействием хронической интоксикации, выражающиеся в истощении дофаминовой и серотониновой систем, что является причиной психопатологических, в том числе депрессивных, расстройств [6, 9].

Среди видов аддиктивного поведения в молодежной популяции наиболее часто встречаются клинически очерченные формы опийной наркомании, сочетающейся с приемом гипнотиков и транквилизаторов, что приводит к быстрому формированию синдромов заболевания, утяжелению абстиненции и психоорганическим расстройствам. По данным отечественных и зарубежных источников после перенесенной абстиненции у потребителей опия наблюдаются психопатологические расстройства, прежде всего депрессивного спектра, специфичные для этого контингента больных.

Тот факт, что в основе наркоманической зависимости находится сильное эмоциональное подкрепление – ощущение наслаждения – делает понятным малый успех терапевтических усилий. Лечение наркомании в условиях современной действительности ограничивается, в большинстве случаев, купированием абстинентного синдрома.

К поиску новых подходов и методов лечения побуждает низкая эффективность предложенных методов лечения наркоманий, т.к. возврат к потреблению наркотиков в течение года наблюдается у 80–90% больных [3, 4, 5].

Несмотря на тенденцию к переоценке либо биологических, либо психосоциальных методов воздействия, представляются очевидными два положения: необходим комплексный подход к лечению, т.е. использование и тех и других методик; решение вопросов о соотношении этих методов в каждом случае индивидуально и зависит от стадии болезни и особенностей клинической картины у данного больного [6, 7].

Несмотря на то, что в психиатрии сульпирид известен не одно десятилетие, препарат до сих пор не перестает удивлять клиницистов многообразием проявлений своих

¹ Завьялова Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ КО «Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница», тел.: 8(3843) 37-63-36, zavyalova@mail.ru

² Салмина-Хвостова Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии ГОУ ДПО НГИУВ Росздрава, тел.: 8(3843) 45-56-01, Olga997006@rambler.ru

эффектов, что позволяет применять его не только в психиатрии, но и в целом ряде смежных с ней областей.

Сульпирид является производным бензамида и в химическом отношении принципиально отличается от большинства других традиционных нейролептиков. Интересно, что сульпирид существует в форме двух стереоизомеров и вещество, применяемое в клинических условиях, фактически является рацемической смесью право- и левовращающих изомеров. Вполне возможно, что это в какой-то мере и объясняет разные и даже полярные эффекты препарата в клинических условиях.

В этом, на наш взгляд, состоит еще один парадокс препарата, поскольку большинство нейролептических препаратов, как классических, так и атипичных, характеризуются мультирецепторным взаимодействием. Сульпирид, обладая тропизмом исключительно к дофаминергической системе, в клинических условиях демонстрирует действительно широкий, мало с чем-либо сопоставимый диапазон терапевтических эффектов. Существенно, что клинический эффект достигается не только у больных шизофренией, но и у психически здоровых лиц с так называемой психосоматической патологией (язвенная болезнь, синдром раздраженного кишечника, бронхиальная астма, различная алгическая симптоматика).

Собственно нейроэндокринные эффекты сульпирида хорошо известны и сводятся к гиперпролактинемии, что связывается со стимулирующим влиянием препарата на гипофиз за счет блокады D₂-дофаминергических рецепторов в туберо-инфундибулярной области. С другой стороны, влияния на уровни лютеинизирующего гормона, соматотропина, эстрадиола, прогестерона или тестостерона установлено не было [8].

Сульпирид демонстрирует свои возможности широкого применения при ряде психопатологических и психосоматических расстройств, что обусловлено тропизмом препарата к симптоматике широкого диапазона, включающего коморбидные и переходные состояния между собственно аффективным и соматоформными расстройствами. Это придает препарату особый статус среди других психофармакологических соединений. Анализ фармакологического действия сульпирида, на основании имеющихся исследований, позволил предположить эффективность и целесообразность применения препарата при различных психопатологических проявлениях, и в первую очередь при депрессивных расстройствах, у аддиктивных больных.

Целью исследования являлось изучение эффективности сульпирида в лечении опийной наркомании.

Материалы и методы

Было обследовано 63 пациента в возрасте 18–32 лет, страдающих опийной наркоманией и обратившихся за медицинской помощью в ГУЗ «Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница». Проводилось стандартное клиническое обследование (анамнез, исследование соматоневрологического и психического статусов), купирование острых проявлений абстинентного синдрома и постабстинентных расстройств на протяжении 6 недель. В настоящем исследовании был использован препарат «сульпирид».

Были сформированы две группы пациентов. В основную группу (I) вошли 37 больных опийной наркоманией

в возрасте 18–34 лет (средний возраст обследованных составил $24,40 \pm 7,56$ лет), которым в постабстинентном периоде назначались антидепрессанты (амитриптилин 150–75 мг/сут.) в сочетании с сульпиридом¹ 400–600 мг/сут. в течение 6 недель.

Группу сравнения (II) составили 26 больных опийной наркоманией (средний возраст обследованных $25,55 \pm 4,56$ лет), в терапевтические схемы которых сульпирид не был включен. Эти больные получали только антидепрессанты (амитриптилин 150–75 мг/сут.).

Наряду с вышеуказанными препаратами пациенты обеих групп получали ноотропы и поливитамины.

По образовательному уровню преобладали лица со среднеспециальным образованием, высшим и неоконченным высшим образованием. По роду трудовой деятельности основную часть составляли лица, не имевшие работы.

Средний стаж употребления опиатов $3,8 \pm 1,7$ года. Все больные до настоящего исследования ранее неоднократно лечились по поводу наркомании в различных стационарах и реабилитационных центрах. Суточные дозы опиатов составляли 0,25–4 г.

Критериями включения в исследование являлись наличие в клинике обязательных признаков наркотической зависимости 2-й стадии, возраст больных старше 18 лет, информированное согласие пациента на лечение и участие в исследовании.

Мы применяли в исследовании клинко-психопатологический, экспериментально-психологический (Шкала Гамильтона, шкала Бека для самооценки уровня депрессии), клинко-катамнестический, статистический методы. Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton psychiatric rating scale for depression, HDS, или HAM-D), созданная в 1959 г., быстро приобрела большую известность и стала широко использоваться для оценки тяжести депрессии в динамике. Она разработана для больных с аффективными нарушениями депрессивного типа и применяется для оценки эффективности терапии. Все признаки представляют собой отдельные проявления депрессивного состояния, но не единичные симптомы, а скорее группы симптомов. В настоящее время HAM-D применяют для объективизации и сопоставления показателей исследований по клинко-биологическим и психофармакологическим программам.

Шкала депрессии Бека (*Beck Depression Inventory*) предложена А.Т. Беком в 1961 г. и разработана на основе клинических наблюдений, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. После соотнесения этого списка параметров с клиническими описаниями депрессии, содержащимися в соответствующей литературе, был разработан опросник, включающий в себя 21 категорию симптомов и жалоб.

Каждая категория состоит из 4–5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета стандартных прикладных про-

¹ В исследовании использовался препарат сульпирид производства ОАО «Органика», Новокузнецк.

грамм «Statistica for Widows» (V. 6.0). Производились расчеты средней арифметической, квадратичного отклонения, стандартной ошибки средней арифметической для количественных показателей. При сравнении качественных показателей использовались критерии χ^2 в соответствии с условиями применения. За статистически значимые применялись различия при величине достигнутого уровня $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Купирование острого абстинентного синдрома наступало к 10–14 суткам от момента последнего употребления наркотиков. К этому времени практически полностью исчезали алгические и вегетативные симптомы, стабилизировался сон, значительно снижалась интенсивность аффективных и поведенческих расстройств, в определенной степени дезактуализировалось компульсивное влечение к наркотикам. Именно данный момент может служить демаркационной линией между острыми проявлениями абстинентного синдрома и пост-абстинентным периодом.

Проведенный анализ показал специфичность клинических проявлений и четко очерченную временную структуру наблюдаемых после абстиненции состояний, что дало возможность интерпретировать их в качестве самостоятельного наркопатологического депрессивного синдрома. У всех пациентов в постабстинентном периоде наблюдались депрессивные расстройства с дисфорическими, астеническими проявлениями.

Практически все больные сообщали, что в подростковом возрасте чувствовали одиночество, оторванность от сверстников, у них были колебания настроения с преобладанием депрессивного компонента. Для того чтобы купировать или смягчить негативные эмоциональные переживания, они начинали употреблять наркотические препараты.

Для периода острого абстинентного синдрома была характерна ассоциативная заторможенность, непродуктивность контакта с врачом, перемежающаяся дисфорическими эпизодами. Компульсивное влечение было грубое и вязкое, плохо поддающееся медикаментозной коррекции. С 12–14 дня на фоне депрессивного аффекта с тревожной окраской периодически возникали дисфорические эпизоды, которые были расценены как пароксизмы компульсивного влечения. В пароксизмальных состояниях в одних случаях превалировал дисфорический компонент с немотивированной злобой и агрессивными тенденциями в отношении к окружающим, в других – депрессивный компонент по типу *raptus melancholicus* с чувством крайнего отчаяния; пациенты метались, стонали, пытались унять нестерпимую «тягу» к наркотику. На начальных этапах развития эксплозивной реакции больные пытались доказать окружающим, что им под любым предлогом необходимо покинуть помещение, где они находились, приводились самые разнообразные, часто нелепые доводы. При сформированном пароксизмальном состоянии эти причины отменялись и замещались неутолимим «наркотическим голодом». Сознание было аффективно суженным, и состояние в апогее вспышки напоминало компульсивное влечение в абстиненции.

У меньшей части пациентов с 10–14 дня отнятия наркотика на фоне пониженного настроения присутствовали явления легкой возбудимости и быстрой утомляемости, истощаемости внимания и обостренной впечатлитель-

ности. Субъективному чувству постоянной усталости, особенно выраженному после пробуждения, сопутствовали общее снижение тонуса, угнетенность, пессимистическая оценка своего состояния и обстоятельств жизни вообще. Периодически появлялась головная боль, имеющая классическую «неврастеническую» окраску. Больные становились неспособны к эмоциональному, интеллектуальному и физическому напряжению, усиливались аффективная лабильность, сенситивность. склонность неадекватно реагировать на всевозможные психотравмирующие воздействия.

После купирования острых проявлений абстинентного синдрома у больных основной группы (I) уровень депрессии по шкале Бека у 19 пациентов составил 20 баллов (51,4%); у 11 человек – 19 баллов (29,7%); у 7 пациентов – 17 баллов (18,9%).

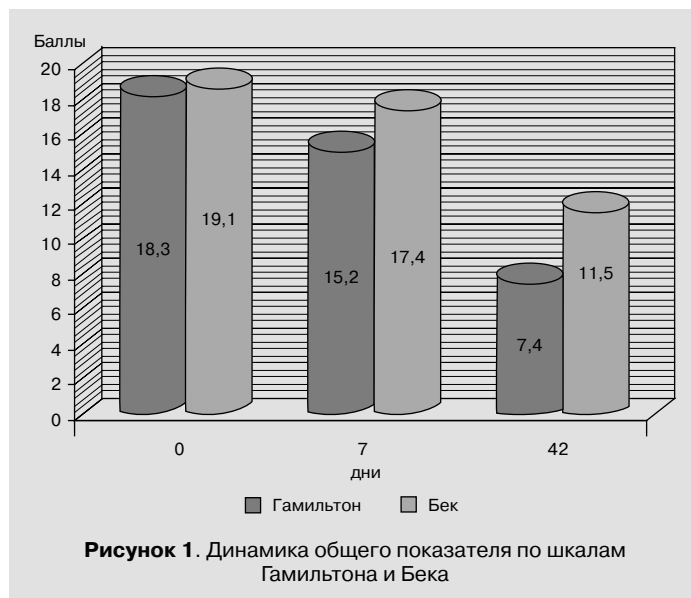
Похожая картина наблюдалась и в группе сравнения (II). Уровень депрессии по шкале Бека составил 20 баллов у 15 пациентов (57,7%); 19 баллов – у 7 человек (26,9%); 17 баллов – у 4 человек (15,4%), что соответствует депрессии средней тяжести и умеренной депрессии.

При оценке депрессии по шкале Гамильтона средний суммарный балл в начале исследования составлял $18,3 \pm 0,3$ балла в I и во II группах.

Пациентам основной группы (I) в постабстинентном периоде назначались антидепрессанты (амитриптилин 150–75 мг/сут.) в сочетании с сульпиридом 400–600 мг/сут. в течение 6 недель. В группе сравнения (II) сульпирид был исключен из терапевтической схемы.

В группе сравнения (II), получавшей антидепрессанты, ноотропы, витамины в рекомендуемых суточных дозах, после проведенных клинических обследований выявилась незначительная редукция тревожно-депрессивной симптоматики, что нашло проявление в смягчении жалоб на плохое настроение и внутреннюю напряженность. Снижение уровня возбудимости сделало больных более уравновешенными, сдержанными и восприимчивыми к психотерапевтическим методам воздействия, а также привело к относительной нормализации во взаимоотношениях с близкими. (Данные по шкалам Бека и Гамильтона через 6 недель – худшие в сравнении с основной группой).

В основной группе (I), где использовалась комбинированная терапия с включением сульпирида, статистически значимые изменения по шкале Гамильтона наблюдались уже к концу первой недели ($p < 0,001$). К моменту окончания исследования средний общий показатель по шкале показывал отсутствие депрессии ($7,4 \pm 1,9$) (рис. 1), отмечалось почти полное исчезновение немотивированного страха, беспокойства, сниженного фона настроения. К концу исследования практически все симптомы, которые оценивались шкалой Гамильтона, практически исчезали. Лишь средние показатели работоспособности и гастроинтестинальные нарушения равнялись 1 (наиболее легкой степени расстройства). По шкале глобального клинического впечатления эта группа больных проделывала динамику от «умеренная тяжесть заболевания» (средний показатель $4,0 \pm 0,1$) через «легкая тяжесть заболевания» (средний показатель $3,4 \pm 0,1$) до «состояние граничит с нормой» (средний показатель $2,1 \pm 0,2$) ($p < 0,001$). По самооценочной шкале Бека статистически значимые изменения обнаруживались также к концу первой недели, но были менее выраженными, чем по шкале Гамильтона (рис. 1).



К концу исследования шкала Бека показала еще более значительное улучшение ($p < 0,001$), но все же здесь выраженность его оставалась существенно меньше, чем по шкале Гамильтона.

В исследуемых группах динамика показателей улучшения по шкале Гамильтона была более быстрой и выраженной, чем по шкале Бека. Иными словами, шкала Гамильтона оказалась более чувствительной к изменению в состоянии больных, чем шкала Бека, что полностью соответствует литературным данным. Однако и шкала Бека хорошо отражала улучшение состояния больных, что дополняло клиническое впечатление.

Сочетание с сульпиридом позволило снизить дозы антидепрессантов до минимума, сохраняя при этом редукцию эмоциональных расстройств и благотворное влияние на поведение.

Положительная динамика в отношении основных психопатологических проявлений: тревоги, сниженного настроения, раздражительности, достигалась относительно невысокими дозами amitриптилина, благодаря катализирующему влиянию сульпирида. При этом отсутствовала чрезмерная седация, оглушение, что улучшало психотерапевтический контакт с пациентом.

Таким образом, следует отметить, что в отличие от депрессивных расстройств при алкоголизме, депрессивные расстройства неалкогольных наркоманов не имеют облигатных признаков эндогенной депрессии, а выражаются дистимическими расстройствами, которые по МКБ-10 определяются как хроническая депрессия, протекающая на непсихотическом уровне при минимальной степени тяжести эмоционального расстройства с преобладанием жалоб на беспокойный сон, вялость, усталость.

Рассматривая роль дистимии в процессе формирования зависимости от психоактивных веществ, нужно отметить относительную психопатологическую доброкачественность дистимических нарушений, которые, однако, провоцируют начало наркотизации или очередной рецидив. Эмоциональное состояние в состоянии интоксикации препаратами опийного ряда характеризуется эйфорией с чувством физического наслаждения и комфорта, благодушной истомы, довольства, в дальнейшем переходящее в сон. С течением заболевания интенсивность и длительность позитивного эмоционального эффекта снижается, и потребление наркотического вещества происходит с целью устранения психосоматического дискомфорта [12].

Выявленную эффективность сульпирида, нормализующую поведенческие расстройства, можно рассматривать как косвенное влияние основного действия препарата на эмоциональную сферу. Были разработаны оптимальные терапевтические схемы с использованием сульпирида, позволяющие результативно купировать психопатологические проявления, свойственные клинической картине наркозависимости. За время наблюдения не было выявлено ни одного из возможных побочных эффектов препарата сульпирид. Это позволяет длительно применять сульпирид в фармакотерапии наркозависимых без риска постепенного развития феномена адаптации к используемому препарату.

Проблема лечения и реабилитации лиц, зависимых от психоактивных веществ (ПАВ), выходит за рамки собственно медицинской проблематики и связана с широким кругом психологических и социальных факторов. Лечение представляет собой сложный, многогранный, индивидуальный процесс, целью которого является достижение устойчивой и длительной ремиссии при полном отказе от употребления ПАВ [11, 10].

Литература

1. Иванов В.П. Доклад о наркоситуации в Российской Федерации и основных направлениях формирования государственной политики в сфере борьбы с наркопреступностью, профилактики и лечения наркомании 3 декабря 2008 на заседании Государственного антинаркотического комитета Федер службы РФ по контролю за оборотом наркотиков [Электронный ресурс] / В.П. Иванов // ГАК ФСН РФ – 2008. – Режим доступа <http://www.fskn.gov.ru/fskn/letopis/2008.htm>
2. Коста Антонио Мария. Всемирный доклад о наркотиках за 2009 г. (World Drug Report 2009) [Электронный ресурс] / Антонио Мария Коста / Управление Организации Объединённых Наций по наркотикам и преступности. – 2009 г. – Режим доступа: <http://www.undp.by>
3. Бохан Н.А. Подростки с синдромом зависимости от психоактивных веществ (особенности терапии и реабилитации в пенитенциарных учреждениях) / Н.А. Бохан, С.И. Гусев, А.Ф. Аболонин, А.И. Мандель [и др.] / Под ред. Н.А. Бохан. – Томск, 2005. – 52 с.
4. Дудко Т.Н. Медико-социальная реабилитация больных наркоманией: автореф. дис. д-ра мед. наук / Т.Н. Дудко. – М. – 2003. – 38 с.
5. Семке В.Я. Противоправные деяния несовершеннолетних и их взаимосвязь с аддитивным и агрессивным поведением на территории Томской области / В.Я. Семке, А.А. Шелковников, А.Ф. Аболонин // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: Материалы XIII научной отчетной сессии ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН: сб. науч. ст. / под ред. академ. РАМН В.Я. Семке. – Томск: ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН, 2007. – Вып. 13. – С. 181–182.
6. Менделевич В.Д. Руководство по аддиктологии / В.Д. Менделевич [и др.]; под общ. ред. В.Д. Менделевича. Серия: «Мэтры мировой психологии». – СПб.: Речь, 2007 г. – 768 с.
7. Сиволоп Ю.П. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость / Ю.П. Сиволоп, В.А. Савченков. – М.: Медицина, 2005. – 304 с.
8. Костюкова Е.Г. Сульпирид (эглонил) в лечении острых и хронических психозов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001, № 2. – С. 24–28.
9. Великанова Л.П. Наркология: учебное пособие / Л.П. Великанова, О.В. Каверина, Р.В. Салиев. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 384 с.
10. Ялтонский В.М. Теоретическая модель мотивации к лечению зависимости от психоактивных веществ // Вопросы наркологии. – 2009, № 6. – С. 60–69.
11. Иванец Н.Н. Теория наркологических заболеваний // Руководство по наркологии / Н.Н. Иванец, М.А. Винникова; под ред. Н.Н. Иванца. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008.
12. Илюк Р.Д. Характеристика эмоциональных расстройств у зависимых от психоактивных веществ // Вестник СПбГУ. – 2011, сер. 11, вып. 2. – С. 155–163.
13. Дмитриева Т.Б. Место медицинских мероприятий в общей системе мер по противодействию злоупотреблению алкоголем в России / Т.Б. Дмитриева, А.Л. Игонин // На пути к профессиональной наркологии (аналитические очерки и статьи) / Под ред. В.Д. Менделевича. – М.: Медиа Пресс, 2008. – 119 с.
14. Wijngaart G.F. Heroin use in Netherlands // Amer J. Drug and alcohol abuse. – 1988. – Vol. 14. – 61. – P. 125–136.
15. Cami J. Drug addiction / J. Cami, M. Farre // N. Engl. J. Med. – 2003. Vol. 349, N 10. – P. 975–986.
16. Kornor H. From opioid maintenance to abstinence: a literature review / H. Kornor, H. Waal // Drug and alcohol review. – 2005. – Vol. 24, N 3. – P. 267–274.

ДУЛОКСЕТИН В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

(расширенный реферат*)

РЕЗЮМЕ. Статья посвящена обзору данных литературы по применению дулоксетина (антидепрессанта двойного действия, ингибирующего обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина) среди пожилых пациентов. В базах данных Medline и Embase отбирались публикации только из рецензируемых журналов. В обзоре анализируются 4 статьи. В краткосрочных контролируемых исследованиях показано значимое преимущество дулоксетина над плацебо по числу респондеров и пациентов, достигающих ремиссии, по показателям улучшения в когнитивной сфере, редукции депрессивной симптоматики, а также улучшения общего самочувствия. При приеме дулоксетина также выявлена значимая редукция болевого синдрома (в частности, боли в спине). В долгосрочных открытых исследованиях показано быстрое и стойкое улучшение по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D-17), шкалам Общего клинического впечатления для врача и пациента (CGI-S, PGI-I) (улучшение сохранялось до 52-й недели). Число респондеров и пациентов, достигших ремиссии, составляло, соответственно, 89,4% и 72,3%. Дулоксетин был эффективен у пациентов, которые не отреагировали на предшествующий курс лечения эсциталопрамом или же плохо переносили такую терапию. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) были тошнота и сухость во рту. В долгосрочных исследованиях с использованием высоких доз дулоксетина показано, что НЯ чаще всего появляются в начале лечения, и их частота среди лиц старше 65 лет не превышает таковую у более молодых пациентов.

Авторами сделан вывод о том, что дулоксетин обеспечивает быстрый и стойкий антидепрессивный эффект у больных с большим депрессивным расстройством (БДР) позднего возраста. Переносимость дулоксетина в группе позднего возраста сопоставима с таковой у более молодых пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дулоксетин, депрессия, поздний возраст.

Терапия депрессивных состояний у лиц пожилого возраста по-прежнему представляет сложную задачу клинической психофармакологии. Депрессия широко распространена среди лиц пожилого возраста и сопряжена с высоким риском инвалидизации и повышенной смертностью. Данные о распространенности депрессии среди пожилых варьируют от 15% до 27% [1], при этом у пациентов, которые страдают каким-либо соматическим заболеванием, этот показатель может увеличиваться до 42% [2]. Социальные последствия депрессии пожилого возраста весьма тяжелы: наряду с резким снижением качества жизни [3], она сопровождается возрастанием заболеваемости и смертности в этой возрастной группе больных [4].

Депрессия пожилого возраста имеет ряд важных клинических особенностей, что отличает ее от проявлений этого заболевания у пациентов молодого и среднего возраста. В первую очередь, речь идет о множестве соматических жалоб, нередко маскирующих собственно гипотимический компонент депрессивного расстройства. Это приводит к тому, что психопатологические расстройства недооцениваются и многие пациенты пожилого возраста с депрессией не получают надлежащего лечения. Пациенты мигрируют от специалиста к специалисту с жалобами на множественные неспецифические симптомы, такие как снижение аппетита, бессонница, упадок сил и болевые ощущения. С другой стороны, преобладание соматической симптоматики затрудняет не только диагностику, но и лечение депрессии пожилого возраста. Известно, что традиционно используемые антидепрессанты позволяют добиться ремиссии, как правило, не более, чем в одной трети депрессивных больных. [5] Применительно к пациентам пожилого возраста этот показатель может быть еще ниже. [6]

Несмотря на то, что создание антидепрессантов двойного действия – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) стало важной вехой в терапии депрессии, применение этих препаратов у пожилых больных ограничено ввиду проблем с переносимостью, низкой вероятностью достижения ремиссии и связанной с этим плохой комплаентностью [7].

Дулоксетин ингибирует обратный захват как серотонина, так и норадреналина, и при этом обладает крайне слабой дофаминергической активностью [8]. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях и исследованиях с активным контролем доказаны эффективность и безопасность дулоксетина в лечении аффективных и соматических симптомов депрессии у взрослых [9–11]. При этом данные по эффективности дулоксетина у пожилых пациентов с депрессией ограничены.

С настоящей статье проведен анализ имеющихся данных литературы по эффективности и безопасности дулоксетина у больных пожилого возраста с депрессией. Авторами были проанализированы данные 4 статей.

Первая работа [12] являлась отчетом о 8-недельном плацебо-контролируемом исследовании эффективности дулоксетина у 311 пациентов в возрасте старше 65 лет. Отдельно были опубликованы результаты ретроспективного (*post hoc*) анализа этого исследования по различным параметрам – наличию и отсутствию коморбидного артрита [13], наличию коморбидного артрита [14], сопутствующим симптомам тревоги [15]. Кроме того, отдельно были опубликованы данные по безопасности и переносимости [16].

Вторая работа представляла собой совокупный анализ данных шести 8–9-недельных исследова-

* Mancini M, Gianni W, Rossi A, Amore M. Duloxetine in the management of elderly patients with major depressive disorder: an analysis of published data.

Expert Opinion on Pharmacotherapy (2009) 10(5):847–860.

ний эффективности и безопасности дулоксетина у пациентов в возрасте старше 65 лет ($n=209$ для безопасности, $n=90$ для эффективности) [17]. В анализ вошли как исследования с активным контролем, так и плацебо-контролируемые исследования.

Третья включенная работа представляла собой отчет о 52-недельном открытом исследовании у пациентов в возрасте старше 65 лет (в ходе

этого исследования проводился анализ по подгруппам) [18].

Четвертая работа являлась отчетом об открытом исследовании дулоксетина у пациентов с неэффективностью предшествующего курса терапии эсциталопрамом ($n=40$) [19].

Во все представленные исследования были включены пациенты с диагнозом БДР по критериям DSM-IV (Диагностическое и статистическое руко-

Таблица 1. Основные результаты по эффективности

Исследование	Когнитивные функции	Депрессивные симптомы	Боль	Качество жизни
Raskin et al., 2007 [12]	Дулоксетин значительно превосходит плацебо по комплексному когнитивному показателю ($p < 0,02$). Значительное преимущество дулоксетина над плацебо также обнаружено в тестах на вербальное научение и воспроизведение ($p = 0,003$ для научения; $p = 0,02$ для отсроченного воспроизведения).	Дулоксетин оказался значительно эффективнее плацебо по общему баллу GDS, общему баллу HAM-D-17 и баллу CGI-S ($p < 0,001$, $p = 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно, на 8-й неделе). Различия в эффективности было более заметным среди пациентов с исходно высоким уровнем депрессивной симптоматики. В группе дулоксетина наблюдался значительно более высокий процент респондеров ($p < 0,001$) и пациентов, достигших ремиссии (27,4% по сравнению с 14,7% в группе плацебо, $p < 0,02$).	Дулоксетин значительно превосходит плацебо по следующим показателям: шкала боли VAS, боли в спине ($p < 0,05$ на 8-й неделе), процент боли в период бодрствования ($p < 0,01$ на 8-й неделе). Не выявлено значимых различий между группами общей выраженности болевых ощущений, головной боли, боли в плече и нарушении повседневной активности.	Нет данных
Nelson et al., 2005 [17]	Нет данных	Дулоксетин оказался значительно эффективнее плацебо по среднему баллу HAM-D-17 ($p = 0,014$ в конечной точке), а также по проценту респондеров (52,8% по сравнению с 28,0% в группе плацебо, $p = 0,052$) и проценту пациентов, достигших ремиссии (44,1% по сравнению с 16,1% в группе плацебо, $p = 0,033$). Значимое преимущество дулоксетина также обнаружено для подшкал HAM-D-17 «ключевые симптомы» ($p = 0,006$), «заторможенность» ($p = 0,027$), «Maier» ($p = 0,017$), а также для балла CGI-S ($p = 0,016$). Статистически недостоверное преимущество дулоксетина обнаружено для подшкалы HAM-D-17 «тревога» ($p = 0,051$) и шкалы PGI-I ($p = 0,059$).	Дулоксетин оказался значительно эффективнее плацебо в отношении общей выраженности болевых ощущений ($p = 0,039$), боли в спине ($p = 0,004$) и процента боли в период бодрствования ($p = 0,015$)	Нет данных
Wohlfreich et al., 2004 [18]	Нет данных	По всем показателям эффективности наблюдалось значительное улучшение на 6-й, 28-й и 52-й неделях (общий балл и подшкалы HAM-D-17, PGI-I, CGI-I, BDI-II; $p < 0,001$ для всех переменных). Процент респондеров на 6-й, 28-й и 52-й неделях составил 62,9%, 84,9% и 89,4%, соответственно, процент пациентов, достигших ремиссии — 41,4%, 69,8% и 72,3%, соответственно. Среднее изменение балла CGI-S у пациентов в возрасте 65 лет и старше было сопоставимо с таковым в более молодой возрастной группе (18-64 года).	Нет данных	Качество жизни (по шкале SDS) постепенно улучшалось на каждом визите (по всем параметрам — семейное, социальное и рабочее функционирование, $p < 0,001$).
Karp et al., 2008 [19]	Когнитивные функции, оцениваемые с помощью шкалы MMSE, не различались в начале терапии эсциталопрамом и в конце терапии дулоксетинном.	20 пациентов (50%) являлись полными респондерами, 7 (17,6%) — частичными респондерами, 13 (32,5%) — нон-респондерами. Среднее время до достижения ремиссии составило 12 недель. Большинство респондеров ($n=17$, 85%) были женщинами ($p = 0,02$). В подгруппе нон-респондеров не выявлено отличительных признаков (возраст, пол, образование, возраст начала заболевания, гражданское состояние и др.)	Нет данных	Обнаружено значительное улучшение в психическом компоненте опросника MOS-SF на терапии дулоксетинном (среднее изменение: 6,7, $p = 0,03$). Для физического компонента MOS-SF значимого изменения не обнаружено.

Таблица 2. Основные результаты по безопасности

Исследование	Нежелательные явления	Показатели жизненно важных функций	Сексуальная функция	ЭКГ	Лабораторные данные
Raskin et al., 2007 [12]	НЯ наблюдались у 145 пациентов (70,0%) в группе дулоксетина и у 67 пациентов (64,4%) в группе плацебо. По меньшей мере у 5% пациентов, принимавших дулоксетин, наблюдались следующие НЯ: сухость во рту (14,5% в группе дулоксетина и 1,9% в группе плацебо, $p < 0,001$), тошнота (12,6% и 3,8%, $p < 0,05$), запор (10,1% и 4,8%, статистически незначимо), головокружение (2,9% и 8,2%, статистически незначимо), диарея (1,9% и 8,2%, $p < 0,05$), утомляемость (2,9% и 6,3%, статистически незначимо), сонливость (5,3% и 1,0%, статистически незначимо). Частота выбывания из исследования в связи с НЯ была сопоставимой в обеих группах (9,7% в группе дулоксетина и 8,7% в группе плацебо, $p = 0,84$).	В ходе терапии наблюдалось небольшое изменение АД и ЧСС, не различающееся между группами. В группе дулоксетина наблюдалось небольшое снижение средней массы тела (-0,73 кг в группе дулоксетина, -0,13 кг в группе плацебо, $p < 0,01$).	Нет данных	Нет данных	Обнаружено незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы в группе дулоксетина (среднее изменение: 0,41 ЕД/л в группе дулоксетина и -2,41 ЕД/л в группе плацебо, $p < 0,05$). Частота лабораторных отклонений не различалась между группами.
Nelson et al., 2005 [17]	НЯ, наблюдавшиеся по меньшей мере у 5% пациентов при приеме дулоксетина: тошнота (дулоксетин – 25,2%, плацебо – 10,0%, $p < 0,01$), сухость во рту (22,7% и 6,7%, $p < 0,01$), запор (16,0% и 5,6%, $p < 0,05$), снижение аппетита (11,8% и 3,3%, $p < 0,05$), бессонница (11,8% и 3,3%, $p < 0,05$), утомляемость (9,2% и 2,2%, $p < 0,05$), снижение либидо (7,6% и 0,0%, $p = 0,01$). Выбывание из исследования в связи с НЯ при приеме дулоксетина регистрировалось значительно чаще, чем при приеме плацебо (21,0% по сравнению с 6,7%, $p < 0,01$).	Не обнаружено значимых изменений АД и ЧСС в ходе терапии. В группе дулоксетина наблюдалось небольшое снижение средней массы тела, а в группе плацебо – небольшое его увеличение (-0,46 кг и 0,18 кг, соответственно; $p < 0,01$).	Не обнаружено значимых различий по общему баллу ASEX между группами.	Нет данных	Частота лабораторной патологии была минимальной и не различалась между группами.
Wohlreich et al., 2004 [18]	НЯ, наблюдаемые как минимум у 10% пациентов, принимавших дулоксетин, в ходе всех 52 недель: тошнота (28,7%), головокружение (30,7%), сонливость (22,8%), запор (22,8%), бессонница (21,8%), сухость во рту (17,8%), диарея (16,8%), головная боль (15,9%), повышенная потливость (14,9%), тревога (9,9%) и рвота (9,9%). 26,7% пациентов выбыли из исследования в связи с НЯ. Частота НЯ была ниже после 8-й недели. Все НЯ с частотой минимум 5% в периоде с 9-й по 52-ю недели имели такую же или более высокую частоту в течение первых 8 недель.	Уменьшение АД и ЧСС по сравнению с исходным уровнем было незначительным. АД, как правило, уменьшалось у пациентов с исходной гипертензией. Среднее изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем составило -0,1 кг (статистически незначимо). У 3,1% пациентов наблюдалось значительная потеря веса, а у 6,1% – значительная прибавка веса (значительным считалось 10%-ное изменение).	Нет данных	Не обнаружено значимых различий между группами по следующим параметрам ЭКГ: интервалы PR, QRS, QTc.	Изменения в лабораторных показателях были небольшими и не имели клинического значения.
Karp et al., 2008 [19]	5 пациентов (12,5%) выбыли из исследования в связи с НЯ. Причины выбывания: сухость во рту и метеоризм ($n = 1$), седация ($n = 1$), повышение уровня трансаминаз ($n = 1$), потливость и диарея ($n = 1$), мания, вызванная приемом исследуемого препарата ($n = 1$, связь с дулоксетином не уточнена). Обнаружено значимое улучшение по общему баллу шкалы ЦКУ, а также по ее подшкалам.	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

водство по психическим расстройствам, IV издание). В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании [12] использовались следующие критерии включения: балл по HAM-D-17 [20] ≥ 18 , общий балл Краткой шкалы оценки психического статуса MMSE [21] ≥ 20 . В 6 исследованиях, вошедших в совокупный анализ [17], использовались следующие критерии отбора – балл по HAM-D-17 ≥ 15 , балл по CGI-S ≥ 4 . В 52-недельном открытом исследовании [18] критерием включения являлся балл по CGI-S ≥ 3 . В исследовании пациентов, которые не отреагировали на эсциталопрам [19], критерии включения были следующими – балл по HAM-D-17 ≥ 15 , а по MMSE ≥ 18 .

Главной конечной точкой в краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании [12] являлась оценка когнитивных функций, которая основывалась на результатах следующих тестов:

1) тест вербального заучивания и воспроизведения (Verbal Learning and Recall Test) – адаптированный вариант теста Рея на слухоречевое заучивание (Rey Auditory Verbal Learning test) [22];

2) тест замены цифровых символов (Symbol Digit Substitution Test) – компонент WAIS-III, оценивающий внимание [23];

3) тест на вычеркивание двух цифр (Two-Digit Cancellation Test) [24] – инструмент для оценки зрительного внимания;

4) цифро-буквенный тест (Letter-Number Sequencing Test) – другой компонент Шкалы интеллекта взрослых Векслера WAIS-III, оценивающий рабочую память и исполнительскую функцию.

По результатам 4 тестов составлялась комплексная когнитивная оценка (от 0 до 51). В этой оценке тесты памяти и научения имели чуть меньший удельный вес, чем тесты внимания и исполнительской функции. Другими показателями эффективности в плацебо-контролируемом исследовании [12] были следующие шкалы – Гериатрическая шкала депрессии GDS [25], HAM-D-17 и CGI-S, а также визуальная аналоговая шкала боли VAS, состоящая из шести вопросов, отражающих различные характеристики болевого синдрома [26].

В краткосрочных исследованиях, включенных в совокупный анализ [17], эффективность оценивалась по общему баллу и подшкалам HAM-D-17, шкалам CGI-S и PGI-I, а также шкале VAS.

В долгосрочном исследовании [18] в качестве показателей эффективности использовались шкалы HAM-D-17, Шкала оценки депрессии Бека (BDI-II), CGI-S, PGI-I, а также Шкала нарушения трудоспособности Шихана SDS [27].

При анализе результатов перехода пациентов с эсциталопрама на дулоксетин [19] оценивались реакция на терапию по шкалам HAM-D-17 (общий балл и балл по подшкале тревоги) и MMSE, а также улучшение качества жизни, которое измерялось по подшкалам физического и психического здоровья краткого опросника по оценке состояния здоровья MOS-SF [28].

Во всех исследованиях (кроме исследования с заменой эсциталопрама) оценивались следующие показатели безопасности: НЯ, витальные показатели (масса тела, артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС)), общий и биохимический анализы крови. В долгосрочном исследова-

нии проводился мониторинг электрокардиограммы в 12 отведениях [18]. В четырех исследованиях, включенных в совокупный анализ, с помощью Аризонской шкалы сексуальной функции ASEX исследовалась сексуальная функция [29]. В исследовании с заменой эсциталопрама на дулоксетин в качестве переменных безопасности оценивались НЯ и результаты по Шкале побочных эффектов UKU [30].

Суточная доза дулоксетина составляла 60 мг в краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании [12], от 40 до 120 мг/сут в исследованиях, включенных в совокупный анализ [17], от 80 до 120 мг/сут. в долгосрочном исследовании [18], и от 30 до 120 мг/сут (средняя максимальная доза 93,0 мг/сут) у пациентов, переведенных с эсциталопрама на дулоксетин [19].

Средний исходный балл по HAM-D-17 был сопоставим во всех исследованиях. Результаты по эффективности и безопасности приведены в таблицах 1 и 2, соответственно.

Депрессия и общее состояние здоровья

По результатам всех исследований терапия дулоксетином приводила к значительному улучшению среднего балла HAM-D-17, при этом дулоксетин был значительно эффективнее плацебо в отношении процента респондеров и процента пациентов, достигших ремиссии. В совокупном анализе двух краткосрочных исследований [17] показано значительное преимущество дулоксетина над плацебо по некоторым подшкалам HAM-D-17 (в меньшей степени по подшкале тревоги).

В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании [12] показано значительное преимущество дулоксетина над плацебо по шкалам GDS и CGI-S в первые 2 недели лечения. Быстрое наступление антидепрессивного эффекта дулоксетина также подтверждается в ретроспективном анализе Raskin et al. [31]. Дополнительный анализ показал, что антидепрессивный эффект дулоксетина и его влияние на качество жизни не зависят от сопутствующих сосудистых заболеваний, сахарного диабета, артрита или сочетания этих заболеваний. Терапия дулоксетином способствовала значительному уменьшению тяжести депрессивных симптомов у пожилых пациентов в группах с артритом и без артрита [14].

Анализ симптомов тревоги по HAM-D-17 в краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании [12] показал, что дулоксетин значительно превосходит плацебо по степени редукции показателей подшкал соматизации тревоги и психической тревоги, но не по подшкале соматической тревоги. Анализ в двух возрастных группах (<и >75 лет) показал преимущество дулоксетина по подшкале психической тревоги в обеих группах; преимущество по подшкале соматизации тревоги было статистически значимым только в группе «<75 лет» (это связано с меньшим размером группы «<75 лет», а также с тем, что у пациентов старше 75 лет более выражен эффект плацебо). В целом у пациентов с высоким уровнем тревоги наблюдалось значимое улучшение по общим баллам HAM-D-17 и GDS (у пациентов с низким уровнем тревоги изменения были незначительны).

Долгосрочное открытое исследование [18] свидетельствует о том, что дулоксетин не теряет эффективность с течением времени (наблюдалось улучшение как по общему баллу HAM-D-17, так и по подшкалам в течение всех 52 недель). Все показатели депрессии и состояния здоровья значительно улучшились после 1 года терапии; процент респондеров и пациентов, достигших ремиссии, постепенно увеличивался и на 52-й неделе составил, соответственно, 89,4% и 72,3%.

В исследовании с переводом пациентов на дулоксетин в связи с неэффективностью предшествующей терапии эсциталопрамом [19] 50% пациентов оказались полными респондерами, 17,6% – частичными респондерами и 32,5% – нонреспондерами. Среднее время достижения эффекта терапии (респонса) составило 12 недель. Среди женщин вероятность эффективности терапии была выше, при этом другие факторы, такие как депрессивные эпизоды в анамнезе, исходный балл по MMSE и др. не оказывали влияния на показатели эффективности дулоксетина. На фоне терапии дулоксетином также наблюдалась редукция соматической и психологической тревоги.

Болевой синдром

В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании [12] дулоксетин был значительно эффективнее плацебо по таким показателям, как общий балл VAS, боль в спине и выраженность болевых ощущений в период бодрствования. По другим методам оценки болевого синдрома показатели были менее выражены. В дополнительном анализе [31] показано более быстрое ослабление болевого синдрома в группе дулоксетина. В группе с сопутствующим артритом [14] дулоксетин был значительно эффективнее плацебо по следующим показателям: общая тяжесть боли, боль в спине, болевые ощущения в период бодрствования и нарушение повседневной активности. В группе без сопутствующего артрита по этим показателям не наблюдалось значимого преимущества дулоксетина.

Когнитивная функция

В 8-недельном плацебо-контролируемом исследовании [12] в группе дулоксетина отмечалось значительное улучшение комплексного когнитивного показателя. Наиболее заметные различия выявлены в отношении вербального заучивания и памяти. В отношении исполнительской функции и внимания значимых различий между дулоксетином и плацебо не обнаружено.

Качество жизни

Качество жизни и уровень функционирования оценивались в долгосрочном исследовании [18] с помощью шкалы SDS. На всех визитах отмечалось постепенное улучшение в профессиональной, семейной и социальной сферах функционирования. При оценке качества жизни, обусловленного здоровьем, у пациентов, переведенных на дулоксетин с эсциталопрама, обнаружено, что терапия дулоксетином значительно улучшает показатель «психичес-

кого» компонента опросника MOS-SF (но не его «физический» компонент) [19].

Нежелательные явления

Несмотря на то, что по результатам совокупного анализа краткосрочных исследований оказалось, что на терапии дулоксетином частота прекращения лечения по причине НЯ высока [16], тем не менее, при прямом сравнении [12] не обнаружено значимых различий по этому показателю ни в общей выборке (9,7% для дулоксетина и 8,7% для плацебо), ни в подгруппах «<75 лет» и «>75 лет» [16]. В группе дулоксетина чаще, чем в группе плацебо, выявлялись такие НЯ, как сухость во рту, тошнота и диарея. В подгруппе «<75 лет» тошнота чаще возникала при приеме дулоксетина, а в подгруппе «>75 лет» – при приеме плацебо [16]. У пациентов, принимавших дулоксетин, выявлялось статистически достоверное уменьшение массы тела (–0,73 кг для дулоксетина и –0,13 кг для плацебо; $p = 0,009$) [16]. В ретроспективном (*post hoc*) анализе этого исследования также показано, что дулоксетин обладает очень хорошей переносимостью у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями [13].

В краткосрочном прямом сравнении с плацебо [12] в группе дулоксетина достоверно чаще возникали сухость во рту и другие желудочно-кишечные НЯ (независимо от сопутствующих соматических заболеваний [13]). Другие НЯ (сниженный аппетит, бессонница, утомляемость и др.) также значительно чаще возникали при приеме дулоксетина (по результатам совокупного анализа краткосрочных исследований [17]).

В длительном открытом исследовании [18] НЯ, как правило, имели легкую или умеренную тяжесть и возникали на ранних этапах наблюдения. Не обнаружено значимых различий по частоте НЯ в возрастных подгруппах (за исключением бессонницы и головной боли, которые реже возникали у пациентов старше 65 лет).

Пять пациентов (12,5%), переведенных на дулоксетин после безуспешного лечения эсциталопрамом, были исключены из исследования из-за НЯ [19]. В анализе результатов по шкале UKU обнаружено небольшое, но статистически значимое улучшение в сфере соматических жалоб, а также по психологической и другим подшкалам.

Изменения по сравнению с исходным уровнем в показателях ЧСС, АД (в положении лежа и стоя), стойкой гипертензии, а также числа пациентов с отклонениями от нормы были сопоставимы в группах дулоксетина и плацебо [12, 16]. Не статистически значимых различий между группами дулоксетина и плацебо по частоте ортостатической гипотензии и среднему изменению скорректированного интервала QT обнаружено не было [16]. Анализ данных длительного наблюдения (1 год) показал, что у пациентов, принимающих дулоксетин, сердечно-сосудистые явления в виде снижения АД и увеличения ЧСС минимальны и незначительны [18]; снижение АД в большей степени затрагивает лиц, исходно имеющих гипертензию. Предполагается, что дулоксетин не удлиняет интервал QT у лиц пожилого возраста; это предположение согласуется с данными по другим возрастным группам и здоровым добровольцам [32, 33].

В течение короткого периода наблюдения прием дулоксетина вызывает небольшое (< 1 кг) снижение массы тела. В течение 1 года наблюдалось небольшое увеличение средней массы тела, при этом число пациентов со значительной прибавкой веса было сопоставимо с числом пациентов со значительной потерей веса.

В краткосрочном сравнительном анализе значимых различий между плацебо и дулоксетин в лабораторных показателях (общий и биохимический анализы крови) обнаружено не было. В долгосрочном исследовании также не выявлено клинически значимой лабораторной патологии.

При оценке эффекта терапии на сексуальную функцию по общему баллу ASEX [17] не выявлено каких-либо различий между дулоксетин и плацебо.

Таким образом, доступные данные литературы свидетельствуют о том, что при терапии БДР у пациентов пожилого возраста дулоксетин оказывает быстрый антидепрессивный эффект, вызывает улучшение общего самочувствия, а также некоторое улучшение в когнитивной сфере и в отношении болевых симптомов. Время достижения эффекта и его выраженность аналогичны эффективности препарата в других возрастных группах [34, 35]. Среди пациентов с предшествующей неэффективностью монотерапии эсциталопрамом 50% полностью и 17,5% частично реагируют на дулоксетин [19]. Эффективность дулоксетина в отношении депрессивной и когнитивной симптоматики, а также его переносимость не снижаются при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и артрита [13]. Дулоксетин значительно эффективнее плацебо в отношении «психического» и «соматоформного» компонентов тревоги [15] – стойких резидуальных симптомов, встречающихся у пожилых пациентов даже после достижения терапевтической ремиссии [36]. Улучшение когнитивных параметров при приеме дулоксетина [12, 16] выгодно отличает его от других препаратов, в частности, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС (при их приеме нередко наблюдается апатия и когнитивные нарушения [31, 37–39]). Когнитивные нарушения и эмоциональное уплощение практически не встречаются при приеме дулоксетина. Возможно, это связано с тем, что он увеличивает серотонинергическую, норадренергическую и (в меньшей степени) дофаминергическую передачу во фронтальной и префронтальной коре [40]. К сожалению, пока не опубликованы данные о сравнении дулоксетина и СИОЗС по этим важным психопатологическим параметрам, поэтому мы можем лишь дискутировать о преимуществе дулоксетина над СИОЗС в отношении эмоционального уплощения и когнитивных нарушений.

Процент выбывания из исследования в связи с НЯ был ниже или сопоставим с таковым при приеме СИОЗС или трициклических антидепрессантов (ТЦА) [38]. При увеличении продолжительности лечения вероятность НЯ снижается – хорошая переносимость, обнаруженная в течение первых 8 недель терапии дулоксетин, скорее всего, сохраняется в длительной перспективе. Важно, что профиль НЯ у пациентов старше 65 лет сопоставим с профилем НЯ у более молодых пациентов. Дулоксетин практически не оказывает влияния на массу тела у

пожилых больных. Эта находка сопоставима с результатами недавно опубликованного анализа 10 клинических исследований разной продолжительности [41].

Терапия дулоксетин не сопровождается развитием выраженных НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы. Это особенно важно ввиду высокого риска сердечно-сосудистой патологии при депрессии у пожилых пациентов [42], а также хорошо известных клиницистам сердечно-сосудистых эффектов ТЦА [43]. В недавнем анализе 42 плацебо-контролируемых исследований дулоксетина (общее число наблюдений – 8504) подтверждено, что дулоксетин не вызывает значительных сердечно-сосудистых осложнений при применении по зарегистрированным показаниям [33]. Тем не менее, дулоксетин нельзя применять у пациентов с неконтролируемой гипертензией; у пациентов со склонностью к тахикардии и повышению АД дулоксетин нужно использовать с осторожностью [43].

В дискуссионных целях авторы настоящего обзора сопоставляют свои находки с данными по эффективности и безопасности СИОЗС, других СИОЗСН и ТЦА в позднем возрасте. В частности сравниваются результаты краткосрочного плацебо-контролируемого исследования дулоксетина [12] и результаты исследований других антидепрессантов второго поколения [44]. Показано, что вероятность эффекта терапии дулоксетин является самой высокой – 2,39 (Доверительный Интервал (ДИ) = 1,43 – 3,99), а вероятность достижения ремиссии занимает «второе место» – 2,03 (ДИ = 1,16 – 3,58). Результаты непрямого сравнения показывают, что дулоксетин достоверно лучше плацебо и является одним из наиболее эффективных средств у пациентов пожилого возраста.

Частота выбывания из-за НЯ варьировала от 9,7% в краткосрочном исследовании до 26,7% в длительном открытом исследовании; в единственном исследовании с достаточной статистической базой [12] не обнаружено значимых различий по безопасности и переносимости между дулоксетин и плацебо. В отношении переносимости дулоксетин по меньшей мере сопоставим с СИОЗС, для которых частота выбывания из исследования в связи с НЯ составляет 17–21% [45]. Нужно отметить, что в натуралистических наблюдениях частота прекращения терапии в связи с НЯ гораздо выше [46].

В Кохрейновском сравнительном мета-анализе СИОЗС и ТЦА [47] не обнаружено значимых отличий по эффективности между этими группами, за исключением психотической и меланхолической депрессии, при которых ТЦА обнаруживают большую эффективность [48, 49]. Хорошо известно, что СИОЗС в целом обладают лучшей переносимостью, чем ТЦА [47, 50] и практически не отличаются по переносимости от родственных ТЦА антидепрессантов – миансерина, мапротилина, виллоксазина и тразодона [45, 51]. В этом контексте представляется интересным проведение сравнительного исследования эффективности и безопасности дулоксетина, ТЦА и СИОЗС у больных пожилого возраста.

Настоящий обзор имел ряд ограничений, поэтому полученные данные нужно интерпретировать с определенной осторожностью. Во-первых, лишь одно из четырех проанализированных исследований явля-

лось двойным слепым и плацебо-контролируемым, специально разработанным для популяции пожилых пациентов. Остальные работы основывались на ретроспективном анализе данных других исследований или подгруппах пациентов в неконтролируемых открытых исследованиях. Во-вторых, во всех работах использовались различные возрастные категории, диапазоны доз, критерии включения, схемы рандомизации и конечные точки. По этой причине авторам не удалось провести совокупный анализ полученных данных. В-третьих, большая часть данных получена в краткосрочных исследованиях. Данные о длительной терапии получены лишь в одном открытом исследовании с относительно небольшой выборкой. В-четвертых, ни в одной из проанализированных работ не использовался активный препарат сравнения. В-пятых, имеется нехватка данных об эффективнос-

ти дулоксетина у пожилых больных с суточной дозой выше 60 мг.

На основании результата анализа перечисленных исследований авторы делают вывод о стойком и мощном антидепрессивном эффекте дулоксетина, а также о его безопасности и хорошей переносимости при лечении БДР в пожилом возрасте. Более того, сопутствующие соматические заболевания не оказывают влияния на эффективность и безопасность дулоксетина. Также предполагается, что дулоксетин может быть эффективен у пациентов с предшествующей неэффективностью СИОЗС. Таким образом, авторы суммируют результаты опубликованных исследований и делают вывод о том, что дулоксетин является многообещающим средством в лечении депрессии у пожилых людей.

Перевод П.В. Алфимов

Библиография

- Blazer D, Hughes DC, George LK: The epidemiology of depression in an elderly community population. *Gerontologist* 1987; 27:281-287
- Nelson JC: Treatment of major depression, in *Geriatric Psycho-pharmacology*. Edited by Nelson JC. New York, Marcel Dekker 1998, pp 61-97
- Bruce ML, Seeman TE, Merrill SS, et al: The impact of depressive symptomatology on physical disability: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Public Health* 1994; 84:1796-1799
- Rovner BW, German PS, Brant LJ, et al: Depression and mortality in nursing homes. *JAMA* 1991; 265:993-996
- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL: Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001; 178:234-241
- Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, et al: Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 2000; 157:729-736
- Greden JF: Unmet need: what justifies the search for a new antidepressant? *J Clin Psychiatry*. - 2002; 63(Suppl 2):3-7.
- Hunziker M.E., Suehs B.T., Bettinger T.L., et al. Duloxetine hydrochloride: a new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder. *Clin Ther.* - 2005; 27:1126-43.
- Perahia D.G., Pritchett Y.L., Kajdasz D.K., et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J. Psychiatr Res.* - 2008; 42:22-34.
- Nemeroff C.B., Schatzberg A.F., Goldstein D.J., et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull.* - 2002; 36:106-32.
- Nelson J.C., Lu Pritchett Y., Martynov O., et al. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim Care Companion J. Clin Psychiatry.* - 2006; 8:212-19.
- Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A., et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J. Psychiatry.* - 2007; 164:900-9.
- Wise T.N., Wiltse C.G., Iosifescu D.V., et al. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. *Int J. Clin Pract.* - 2007; 61:1283-93.
- Wohlreich M.M., Sullivan M.D., Mallinckrodt C.H., et al. Duloxetine for the treatment of recurrent major depressive disorder in elderly patients: treatment outcomes in patients with comorbid arthritis. *Psychosomatics.* - 2009. In press.
- Russell J.M., Raskin J., Wiltse C.G., et al. Efficacy and tolerability of duloxetine treatment in elderly patients with major depressive disorder and concurrent anxiety symptoms. *Psychiatry.* - 2007; 4:33-45.
- Russell J.M., Raskin J., Wiltse C.G., et al. Efficacy and tolerability of duloxetine treatment in elderly patients with major depressive disorder and concurrent anxiety symptoms. *Psychiatry.* - 2007; 4:33-45.
- Nelson J.C., Wohlreich M.M., Mallinckrodt C.H., et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am J. Geriatr Psychiatry.* - 2005; 13:227-35.
- Wohlreich M.M., Mallinckrodt C.H., Watkin J.G., et al. Duloxetine for the long-term treatment of major depressive disorder in patients aged 65 and older: an open-label study. *BMC Geriatr.* - 2004; 4:11.
- Karp J.F., Whyte E.M., Lenze E.J., et al. Rescue pharmacotherapy with duloxetine for selective serotonin reuptake inhibitor nonresponders in late-life depression: outcome and tolerability. *J. Clin Psychiatry.* - 2008; 69:457-63.
- Hamilton M.A. rating scale for depression. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 1960; 23:56-62.
- Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H., et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin Psychiatry.* - 1998; 59:22-33.
- Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch De Psychologie.* - 1941; 28:286-340.
- Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. Third edition. San Antonio, TX: Psychological Corporation. - 1997.
- Neisser U. Visual search. *Sci Am.* - 1964; 210:94-102.
- Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L., et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatr Res.* - 1982; 17:37-49.
- DeLoach L.J., Higgins M.S., Caplan A.B., et al. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg.* - 1998; 86:102-6.
- Leon A.C., Shear M.K., Portera L., et al. Assessing impairment in patients with panic disorder: the sheehan disability scale. *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* - 1992; 27:78-82.
- Ware J., Kosinski M., Keller S. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Centre. - 1997.
- McGahuey C.A., Gelenberg A.J., Laukes C.A., et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J. Sex Marital Ther.* - 2000; 26:25-40.
- Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., et al. The UKU side effect rating scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* - 1987; 334:1-100.
- Raskin J., Xu J.Y., Kajdasz D.K. Time to response for duloxetine 60 mg once daily versus placebo in elderly patients with major depressive disorder. *Int. Psychogeriatr.* - 2008; 20:309-27.
- Wernicke J., Lledo A., Raskin J., et al. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf.* - 2007; 30:437-55.
- Thase M.E., Tran P.V., Wiltse C., et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J. Clin Psychopharmacol.* - 2005; 25:132-40.
- Nierenberg A.A., Greist J.H., Mallinckrodt C.H., et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin.* - 2007; 23:401-16.
- Detke M.J., Wiltse C.G., Mallinckrodt C.H., et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* - 2004; 14:457-70.
- Dombrowski A.Y., Mulsant B.H., Houck P.R., et al. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J. Affect Disord.* - 2007; 103(1-3):77-82.
- Demyttenaere K., Jaspers L. Bupropion and SSRI-induced side effects. *Psychopharmacol.* - 2008; 22:792-804.
- Mittmann N., Herrmann N., Einarson T.R., et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J. Affect Disord.* - 1997; 46:191-217.

39. Reynolds C.F. 3rd, Dew M.A., Pollock B.G., et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N. Engl. J. Med.* – 2006; 354:1130-8.
40. Bymaster F.P., Lee T.C., Knadler M.P., et al. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile and clinical results in depression. *Curr Pharm Des.* – 2005; 11:1475-93.
41. Wise T.N., Perahia D.G., Pangallo B.A., et al. Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: analyses of 10 clinical studies. *Prim Care Companion J. Clin Psychiatry.* – 2006; 8:269-78.
42. Roose SP. Treatment of depression in patients with heart disease. *Biol Psychiatry.* – 2003; 54:262-8.
43. Glassman A.H. Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *J. Clin Psychiatry.* – 1998; 59(Suppl 15):13-8.
44. Nelson J.C., Delucchi K., Schneider L.S. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am J. Geriatr Psychiatry.* – 2008; 16:558-67.
45. Wilson K., Mottram P. A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int. J. Geriatr Psychiatry.* – 2004; 19:754-62.
46. Bull S.A., Hu X.H., Hunkeler E.M., et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA.* – 2002; 288:1403-9.
47. Mottram P., Wilson K., Strabl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006; 1:CD003491.
48. Wijkstra J., Lijmer J., Balk F.J., et al. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry.* – 2006; 188:410-15.
49. Parker G. Differential effectiveness of newer and older antidepressants appears mediated by an age effect on the phenotypic expression of depression. *Acta Psychiatr Scand.* – 2002; 106:168-70.
50. McManus P., Mant A., Mitchell P., et al. Length of therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in Australia. *Aust NZ J. Psychiatry.* – 2004; 38:450-4.
51. Wee R. Review: tricyclic related drugs, but not classical tricyclics, are a tolerable alternative to SSRIs in older people with depression. *Evid Based Ment Health.* – 2005; 8:22.

Терапия антипсихотиками, функциональный исход и качество жизни при шизофрении: фокус на амисульприд (расширенный реферат*)

Нюсс Ф., Тессьер Ц.

РЕЗЮМЕ: Восстановление качества жизни больных шизофренией – важнейшая терапевтическая задача и необходимое условие для дестигматизации шизофрении. Однако, в настоящее время число доказательных исследований о влиянии антипсихотической терапии на качество жизни весьма ограничено.

Авторами настоящей работы проведен анализ научной литературы, посвященной применению амисульприда при шизофрении, и оценка его влияния на качество жизни пациентов. Амисульприд – антипсихотик второго поколения, обладающий эффективностью в отношении негативных симптомов шизофрении и относительно редко вызывающий экстрапирамидные нарушения (обе эти особенности могут положительно влиять на качество жизни пациентов). Анализ публикаций базы данных Medline, включающих сведения о качестве жизни и социальном функционировании у пациентов с шизофренией, получающих лечение амисульпридом, показал, что имеется значительное улучшение субъективного благополучия пациентов с шизофренией, начавших лечение этим антипсихотиком, а также корреляция между этим улучшением и общим «смягчением» психопатологической симптоматики. Также по результатам восьми рандомизированных контролируемых и двух натуралистических исследований имело место положительное влияние амисульприда на функциональный исход. В этом отношении амисульприд превосходил галоперидол и был сопоставим с другими антипсихотиками второго поколения – оланзапином, зипрасидоном и рисперидоном. В одном сравнительном исследовании, в котором использовался заполняемый пациентом опросник, показано преимущество амисульприда над галоперидолом в отношении субъективного благополучия.

ВЫВОДЫ: Доступные литературные данные подтверждают мнение о том, что амисульприд улучшает социальное функционирование, способствует интеграции в сообщество и самостоятельности, т. е. положительно влияет на важные составляющие качества жизни пациентов с шизофренией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амисульприд, функциональный исход, психометрические шкалы, качество жизни, шизофрения

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АМИ – амисульприд

АПВП – антипсихотик второго поколения

АППП – антипсихотик первого поколения

ГАЛ – галоперидол

ДИ – доверительный интервал

ЗИП – зипрасидон

КВЕ – кветиапин

КЛО – клозапин

НЯ – нежелательные явления

ОЛА – оланзапин

ОР – отношение рисков

РИС – рисперидон

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

ЭПС – экстрапирамидные симптомы

BPRS – Краткая шкала оценки психического статуса (Brief Psychiatric Rating Scale)

CATIE – Клиническое исследование эффективности терапевтического вмешательства (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness)

CGI – Шкала глобального клинического впечатления (Clinical Global Impression)

DSM-IV – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (IV издание)

EQ-5D – Европейская шкала качества жизни из 5 измерений (EuroQoL 5 Dimension Scale)

EUFEST – Европейское исследование первого эпизода шизофрении (European First Episode Schizophrenia Trial)

FSQ – Опросник для оценки функционального состояния (Functional Status Questionnaire)

GAF – Шкала общей оценки функционального статуса (Global Assessment of Functioning Scale)

LQPL – Ланкаширский профиль качества жизни (Lancashire Quality of Life Profile)

MANSA – Манчестерская краткая шкала оценки качества жизни (Manchester Short Assessment of Quality of Life Scale)
NHP – Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile)

PANSS – Шкала оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale)

PETIT – Индивидуальная оценка изменения состояния на фоне лечения (Personal Evaluation of Transitions in Treatment)

QLS – Шкала качества жизни (Quality of Life Scale)

QOLI – Опросник качества жизни Лемана (Lehman Quality of Life Interview)

SANS – Шкала оценки негативных симптомов (Scale for Assessment of Negative Symptoms)

SF-36 – Краткий опросник состояния здоровья (Short Form Health Survey)

SIP – Профиль влияния болезни (Sickness Impact Profile)

SOFAS – Шкала оценки социального и профессионального функционирования (Social and Occupational Functioning Assessment Scale)

SOHO – Исследование клинических исходов у амбулаторных пациентов с шизофренией (Schizophrenia Outpatient Health Outcomes)

SQCQ – Севильский опросник качества жизни (Seville Quality of Life Questionnaire)

SQLS – Шкала качества жизни при шизофрении (Schizophrenia Quality of Life Scale)

S-QoL – Опросник качества жизни при шизофрении Оквера (Aquiuer Schizophrenia Quality of Life Questionnaire)

SWN – Субъективная шкала благополучия на фоне нейролептической терапии (Subjective Wellbeing under Neuroleptics Scale)

VAS – Визуальная аналоговая шкала (Visual Analogue Scale)

WHOQOL-100 – Опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHO Quality of Life questionnaire)

* Antipsychotic medication, functional outcome and quality of life in schizophrenia: focus on amisulpride. Nuss P., Tessier C. Curr Med Res Opin Vol. 26, No. 4, 2010, 787–801

Введение

Концепция качества жизни, связанного с состоянием здоровья, является гетерогенной и включает в себя клинические и неклинические факторы. К клиническим факторам относят характер и интенсивность преобладающей симптоматики, побочные эффекты терапии, субъективное благополучие и функциональный исход. К неклиническим факторам относят бытовые условия, семейную и социальную поддержку и др. Безусловно, шизофрения нарушает социальное функционирование, независимость и интеграцию пациента в общество. Общая тяжесть заболевания определяется не только психотическими симптомами, но и социальными последствиями – болезнь выталкивает пациента из привычного трудового и семейного окружения, ставит под угрозу его существование как целостной функциональной личности. Выделяют три относительно независимых «измерения» социально-личностных симптомов шизофрении: функциональный исход (занятость, взаимодействие с окружающими), качество жизни (благополучие) и когнитивное функционирование. Оценка субъективного качества жизни осложняется наличием негативных, позитивных и когнитивных симптомов. В настоящее время не разработано унифицированных методов оценки качества жизни – каждый исследователь формулирует собственные критерии, исходя из клинических задач и особенностей исследуемой популяции.

Исторически сложилось так, что в исследованиях шизофрении авторы часто не уделяют должного внимания проблеме качества жизни [1, 2]. Отчасти это связано с тем, что психиатры не доверяют сведениям, которые предоставляют пациенты с активной психотической симптоматикой. Другой возможной причиной является клинический пессимизм. Многие врачи убеждены, что в длительной перспективе какое-либо функциональное улучшение у больных шизофренией невозможно, и поэтому оно не стоит изучения. В ряде недавних исследований удалось опровергнуть эту точку зрения [3].

Проведено несколько крупных исследований, в которых изучались определяющие факторы (детерминанты) качества жизни при шизофрении. В крупном натуралистическом исследовании EuroCS (European Schizophrenia Cohort, Европейская когорта шизофрении, $n = 1208$) изучались функциональные исходы и методы оказания помощи пациентам. Показано, что важнейшими детерминантами во всех «измерениях» качества жизни являются финансовые затруднения, депрессия и тяжесть позитивных симптомов [4, 5]. В недавнем исследовании, проведенном в Нидерландах [6], показано, что важными детерминантами общего качества жизни являются депрессия, тревога и самооценка. В схожем австрийском исследовании обнаружено, что плохое качество жизни связано с такими параметрами, как депрессия, тревога, лекарственный паркинсонизм и некомплаентность в отношении антипсихотической терапии; с хорошим качеством жизни были связаны когнитивные симптомы и трудоустройство [7]. У амбулаторных пациентов качество жизни в целом было выше, чем у пациентов, посещающих дневной стационар [8]. Связь между низким качеством жизни и негативными (дефицитарными) симптомами подтверждена в нескольких, но не во всех исследованиях [9–12].

Контроль симптомов за счет адекватной антипсихотической терапии помогает пациентам справляться с личностными и социальными трудностями [13]. В этом контексте очень важна приверженность терапии (комплаентность). В 1990-х годах Awad и соавт. разработали концептуальную модель качества жизни пациентов с шизофренией [14]. В соответствии с этой моделью конечное качество жизни определяется влиянием психотической симптоматики, побочными эффектами терапии и социальным функционированием. Антипсихотики не влияют напрямую на качество жизни, но изменяют динамический баланс между тремя синдромальными измерениями. Антипсихотики с широким спектром активности и благоприятным профилем побочных эффектов обладают наибольшей эффективностью в отношении качества жизни. Введение в клиническую практику АПВП, которые обладают лучшей переносимостью, чем АППП, стало важной вехой в лечении шизофрении [15]. Многие исследователи считают, что АПВП способны улучшить благополучие и социальное функционирование пациентов, особенно в среднесрочной и далекой перспективе [16–20]. Показатели качества жизни использовались в качестве дополнительных конечных точек в нескольких исследованиях эффективности, в частности, в исследованиях клозапина [9] и трех крупных натуралистических исследованиях антипсихотической терапии (CATIE [21], SOHO [22] и EUFEST [23]). К сожалению, во многих исследованиях имеются методологические проблемы – отсутствие контрольной группы, ненадлежащий выбор инструментов для оценки качества жизни и неадекватные периоды наблюдения [24].

Целью работы являлся анализ исследований эффективности амисульприда (АПВП из группы замещенных бензамидов [25]), в которых оценивалось качество жизни пациентов. Амисульприд был выбран по двум причинам. Первая причина заключается в его клинических преимуществах: относительно редких ЭПС и способности редуцировать депрессивные симптомы [26, 27], эффективности в отношении позитивной [28] и негативной симптоматики, во многом определяющей клиническую картину хронической шизофрении [29]. В мета-анализе РКИ, проведенном в 2002 г. [30], показано, что в дозах 200–1200 мг/сут. амисульприд эффективнее, чем АППП (галоперидол в дозе 2,5–30 мг/сут.) в отношении общей психопатологической симптоматики, а в низких дозах (100–300 мг/сут.) – эффективнее в отношении негативной симптоматики. Использование амисульприда также требовало меньших доз холинергических корректоров и приводило к меньшей частоте выбывания из исследования в связи с НЯ. В недавнем мета-анализе исследований эффективности АПВП, проведенном в 2009 г., показано, что амисульприд, наряду с клозапином и оланзапином, превосходит АППП в отношении общих психопатологических, негативных, позитивных и депрессивных симптомов [31]. В этом мета-анализе также показано, что АПВП реже, чем галоперидол, вызывают ЭПС, чаще вызывают прибавку веса (все АПВП, за исключением зипрасидона и амисульприда) и седацию (клозапин, кветиапин и зотепин).

Вторая причина, по которой в качестве объекта анализа был выбран амисульприд, заключается в его благоприятном влиянии на качество жизни [22, 23, 32]. В упомянутом выше мета-анализе показано, что из всех АПВП только амисульприд, клозапин и сертиндол превосходят АППП по влиянию на качество жизни [31].

Материалы и методы

Авторами был проведен систематический обзор литературы, посвященной сравнительной эффективности амисульприда и других АПВП в отношении качества жизни. Выполнен поиск публикаций по электронной базе данных Medline. Сначала были извлечены публикации, найденные по критериям поиска «амисульприд», «солиан» (торговое наименование амисульприда, Sanofi), «шизофрения», «качество жизни», «QLS», «SWN-S», «QOLI», «SF-36», «NHP», «SIP», «EuroQoL», «FSQ», «GAF» (названия психометрических шкал для оценки качества жизни функционального статуса). Затем был проведен поиск и ручное извлечение публикаций, в которых качество жизни не являлось основной конечной точкой (по ключевым словам «шизофрения», «амисульприд», «клиническое исследование»).

Описание конечных точек

Качество жизни можно оценить с помощью ряда неспецифических шкал [33], включая краткий опросник состояния здоровья SF-36, опросник WHOQOL-100 и шкалу EQ-5D [39], которая использовалась в исследовании SOHO [5, 34]. Существует ряд более специфических шкал, валидизированных на популяции больных шизофренией. Шкала QLS [35] широко используется в исследованиях шизофрении, однако она имеет ряд ограничений (заполняется врачом, а не пациентом, в большей степени отражает влияние негативных симптомов и др.). Шкала SWN [36] отражает отчет пациента о своем состоянии, однако, она посвящена побочным эффектам

антипсихотической терапии, а не симптомам шизофрении в целом. Существует несколько специализированных опросников, учитывающих самоотчет пациента (SQLS, QOLI, LQLP, SQCQ, PETit, S-QoL и др.), однако, все они не получили широкого распространения в клинических исследованиях. В исследованиях, вошедших в обзор, использовались следующие психометрические инструменты: QLS [37, 38], SWN [36], EQ-5D [39], MANSA [40], VAS [41], GAF [42], SOFAS [43] и FSQ [44]. Подробное описание всех использованных психометрических инструментов см. в соответствующих публикациях, а также в обзорной статье Bobes J. и соавт. [33].

Результаты

В настоящий систематический обзор было включено 13 исследований. Основные характеристики этих исследований и их результаты по основным клиническим показателям приведены в табл. 1 и табл. 2.

В целом можно отметить, что преимущества амисульприда были сопоставимы во всех исследованиях.

Основные результаты – качество жизни

Сравнительные РКИ с галоперидолом

В обоих сравнительных исследованиях с ГАЛ [47, 48] качество жизни оценивалось по шкале QLS. Исходные и конечные показатели представлены на

Таблица 1. Характеристики исследований, включенных в анализ

№	Дизайн	Препарат сравнения	Доза амисульприда	Популяция пациентов	№	Продолж.	Основная конечная точка	Оценка функционального исхода	Авторы
I	Двойное слепое	Плацебо	100 мг/сут, ФД	Sch (DSM-III-R), преобл. негативные симптомы	141	6 мес.	SANS	GAF	Loo et al., 1997 [46]
II	Двойное слепое	ГАЛ 10-30 мг/сут.	400-1200 мг/сут.	Sch (DSM-IV), острый эпизод	199	4 мес.	BPRS	QLS, FSQ	Carriere et al., 2000 [47]
III	Открытое	"ГАЛ 5-20 мг/сут. (средняя: 14,6)"	"200-800 мг/сут. (средняя: 605)"	Sch (DSM-III-R), острый эпизод	118	12 мес.	Безопасность	QLS, GAF	Colonna et al., 2000 [48]
IV	Двойное слепое	"РИС 4-10 мг/сут. (средняя: 6,9)"	"400-1000 мг/сут. (средняя: 683)"	Sch (DSM-IV), острый эпизод	310	6 мес.	PANSS	SOFAS	Sechter et al., 2002 [49]
V	Двойное слепое	"РИС 4-8 мг/сут. (средняя: 6,9)"	"400-800 мг/сут. (средняя: 630)"	Sch (DSM-IV), острый эпизод	48	6 нед.	PANSS	SOFAS	Hwang et al., 2003 [50]
VI	Двойное слепое	"ОЛА 5-20 мг/сут. (средняя: 13)"	"400-800 мг/сут. (средняя: 504)"	Sch (DSM-IV), острый эпизод	377	6 мес.	BPRS	QLS, SOFAS	Mortimer et al., 2004 [51]
VII	Двойное слепое	Плацебо, ОЛА 5 и 20 мг/сут., ФД	150 мг/сут., ФД	Sch (DSM-IV), преобл. негативные симптомы	260	6 мес.	SANS	QLS	Leclercq et al., 2006 [52]
VIII	Двойное слепое	"ЗИП 80-160 мг/сут. (средняя: 118)"	"100-200 мг/сут. (средняя: 145)"	Sch (DSM-III-R), преобл. негативные симптомы	143	3 мес.	Негативная подшкала PANSS	GAF	Olie et al., 2006 [53]
IX	Обсервационное	"Полифармакотерапия (АМИ + др. средство)"	"100-1200 мг/сут. (средняя: 453)"	Направление с подозрением на Sch	35	12 мес.	Стоимостной анализ	GAF, QLS	Surguladze et al., 2005 [54]
X	Обсервационное	КЛО, ОЛА, КВЕ, РИС	Средняя: 488 мг/сут.	Sch или шизофреноподобное расстройство	373	6 мес.	CGI	VAS	Taylor et al., 2005 [55]
XI	Обсервационное	Нет	Средняя: 422 мг/сут.	Sch (МКБ-10)	727	3 мес.	SWN	SOFAS	Lambert et al., 2007 [56]
XII	Обсервационное	КЛО, ОЛА, КВЕ, РИС	Средняя: 429 мг/сут.	Sch	10218	36 мес.	Процент пац. в ремиссии	VAS	Novick et al., 2009 [58]
XIII	Обсервационное	КЛО, ОЛА, КВЕ, ЗИП	Средняя: 451 мг/сут.	Первый эпизод	498	12 мес.	Прерывание терапии	MANSA	Kahn et al., 2008 [59]

ФД – фиксированная доза
Sch – шизофрения

Таблица 2. Результаты по основным конечным точкам в сравнительных РКИ амосульприда

№	Конечная точка	Группа терапии	Исходный балл	Среднее изменение	p	Публикация
I	Общий балл SANS	АМИ	81,9±13,4	-40,9±30,9 (%)	<0,0002*	[46]
		Плацебо	81,5±13,7	-20,0±29,8 (%)		
II	BPRS	АМИ	64,9****	-27,3	<0,001**	[47]
		ГАЛ	65,5	-21,9		
III	BPRS	АМИ	55,9±12,5	-17,0±15,8	0,01***	[48]
		ГАЛ	57,3±12,6	-12,8±15,5		
IV	PANSS	АМИ	91,1±13,0	-32,2±23,9	Нет данных**	[49]
		РИС	92,5±12,2	-31,1±21,0		
V	PANSS	АМИ	93,1±11,5	-24,1±17,2	0,999*	[50]
		РИС	89,9±14,1	-28,4±18,8		
VI	BPRS	АМИ	56,0±9,8	-18,3±16,2	Нет данных**	[51]
		ОЛА	55,1±9,7	-18,2±15,3		
VII	Сводный балл SANS	АМИ	16,1±3,1	-4,3±4,9	Нет данных*	[52]
		ОЛА 5 мг	16,0±3,7	-4,7±5,3		
		ОЛА 20 мг	16,2±3,9	-4,0±5,1		
		Плацебо	15,8±3,0	-3,1±4,8		
VIII	Негативная подшкала PANSS	АМИ	29,0****	-6,9 [-8,5; -8,3]	Нет данных*	[53]
		ЗИП	31	-6,1 [-7,8; -4,3]		

Указаны стандартные отклонения (95% ДИ), если они приведены в публикации
 * Межгрупповые различия определены с помощью дисперсионного анализа (ANOVA)
 ** Р относится к преимуществу АМИ над препаратом сравнения
 *** Межгрупповые различия определены с помощью критерия Крускала-Уоллиса
 **** В исследовании нет данных о вариабельности

рис. 1. В обоих исследованиях в группах АМИ отмечается 20%-ное улучшение по шкале QLS и значимое преимущество АМИ на ГАЛ. В исследовании III [48] проведен анализ по четырем различным подшкалам QLS, в котором показано преимущество АМИ по всем параметрам, в частности, по параметрам «определяющая роль» и «межличностные связи» (рис. 2).

Сравнительные РКИ с другими АПВП

Результаты исследования VI [51] приведены на рис. 2. Изменения общего балла и подшкал QLS были сопоставимы в группах ОЛА и АМИ. Сводные статистические данные, представленные в исследовании VII [52], не позволяют сопоставить влияние ОЛА и АМИ на качество жизни.

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

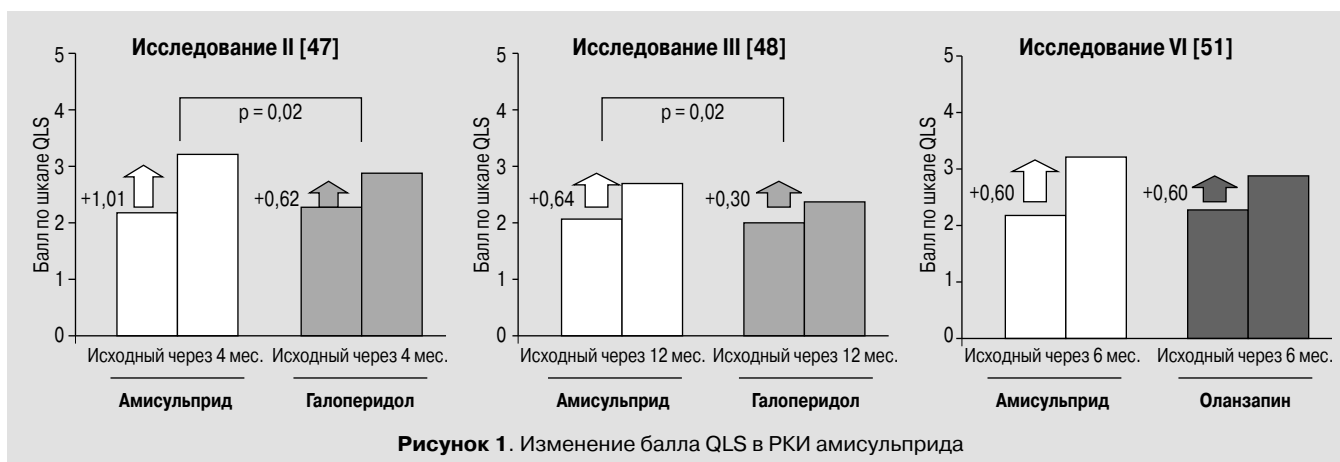


Рисунок 1. Изменение балла QLS в РКИ амосульприда

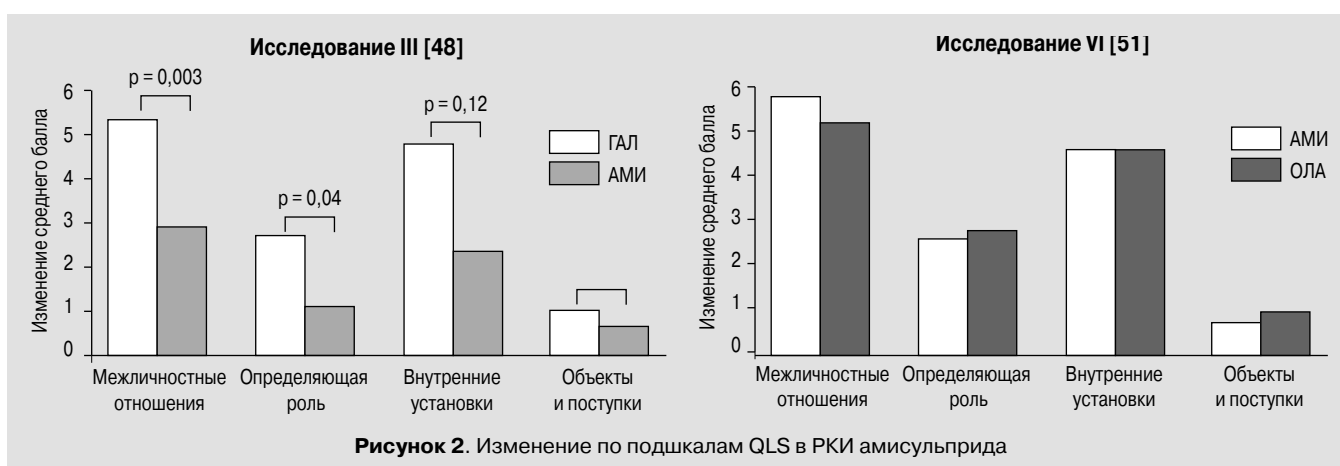


Рисунок 2. Изменение по подшкалам QLS в РКИ амосульприда

Натуралистические исследования

В 12-месячном фармакоэкономическом исследовании IX [54] в качестве конечных точек качества жизни и функционального исхода использовались, соответственно, шкалы QLS и GAF. Показано улучшение по общему баллу QLS после введения в схему терапии АМИ (табл. 3).

С учетом небольшого, но статистически значимого увеличения эффективности в группе полифармакотерапии авторы делают вывод об экономической целесообразности введения АМИ в схему терапии.

В 6-месячном натуралистическом исследовании X [55] изучались эффекты нескольких АПВП. Улучшение качества жизни по шкале VAS наблюдалось во всех группах (без статистически значимых межгрупповых различий, за исключением групп ОЛА и РИС – 36% и 40%, соответственно, $p < 0,005$). В группах АМИ, КЛО и КВЕ улучшение составило, соответственно 15%, 34% и 40%. Различия между этими группами были статистически недостоверны.

Исследование XI [56] было специально разработано для оценки субъективного благополучия у пациентов с шизофренией на терапии АМИ. Популяция пациентов разделилась следующим образом: 20,0% ранее не получали никакого лечения, 22,9% ранее лечились АПВП, а 57,1% – АППП. Группа из 727 пациентов с плохим субъективным благополучием (балл SWN ≤ 60) получала терапию АМИ. Через 4 недели 507 пациентов (69,7%) были признаны респондерами по шкале SWN (улучшение ≥ 10 баллов и $\geq 20\%$ по сравнению с исх. уровнем). Через 12 недель 286 пациентов (39,3%) достигли ремиссии (балл SWN ≥ 80). Пациенты, давшие быстрое улучшение по шкале SWN, с большей вероятностью достигали ремиссии в конце исследования (52,5%). Респондеры по шкале SWN также обнаруживали улучшение по общей психопатологической симптоматике (PANSS), функциональному статусу (SOFAS) и глобальному клиническому впечатлению (CGI) (табл. 4).

В исследовании SOHO (исследование XII [58]) в качестве конечной точки использовался процент пациентов, достигших стойкого и адекватного качества жизни (балл VAS-компонента EQ-5D ≥ 70 , сохраняющийся минимум в течение 24 месяцев и регистрируемый на 36-м месяце). В исходной точке средний балл VAS-компонента EQ-5D был равен 46. 26,8% пациентов, завершивших участие в исследовании, имели стойкое и адекватное улучшение качества жизни. Среди переменных, которые влияли на благоприятный исход, можно выделить короткий срок терапевтического вмешательства, молодой возраст, небольшую выраженность негативных симптомов, высокую комплаентность и трудоустройство. По этой конечной точке АМИ был сопоставим с ОЛА и превосходил РИС, КВЕ и АППП (табл. 5). Отдельная публикация была посвящена первому компоненту EQ-5D – собственно, опроснику [34]. Улучшение по опроснику EQ-5D было сопоставимым в группах ОЛА, АМИ и КЛО и несколько ниже во всех остальных группах ($p < 0,005$ при сравнении с ОЛА).

В исследовании XIII (EUFEST) обнаружено среднее увеличение балла MANSA на 0,7 через 1 год терапии. Значимых межгрупповых различий не обнаружено (табл. 6).

Таблица 3. Результаты по шкалам GAF и QLS в натуралистическом исследовании амисульприда (исследование IX [54])

		Год 1	Год 2	p*
GAF	Группа монотерапии	37,1 ± 7,4	39,7 ± 7,6	0,01
	Группа полифармакотерапии	38,7 ± 7,7	42,2 ± 8,8	
QLS	Группа монотерапии	34,5 ± 18,3	41,2 ± 23,4	0,001
	Группа полифармакотерапии	34,9 ± 13,7	44,8 ± 20,7	

* Значения p приведены для различий между годами 1 и 2 (ANOVA)

Таблица 4. Распределение среднего изменения по негативной и позитивной подшкалам PANSS, шкалам SOFAS и CGI в группах респондеров и нон-респондеров, определенных по шкале SWN, в исследовании XI [56]

	Исходное среднее	Среднее в конечной точке
Общий балл SWN	46,5	75
Респондеры по SWN (n=507)	45,8	79,8
Нон-респондеры по SWN (n=220)	49,6	52,2
Балл SOFAS		
Респондеры по SWN (n=507)	42,5	63,1
Нон-респондеры по SWN (n=220)	41,1	45,4
Позитивная подшкала PANSS		
Респондеры по SWN (n=507)	16,1	8,3
Нон-респондеры по SWN (n=220)	15,5	12
Негативная подшкала PANSS		
Респондеры по SWN (n=507)	19,4	13,3
Нон-респондеры по SWN (n=220)	20,4	19,2
Балл CGI-S		
Респондеры по SWN (n=507)	6,1	4,3
Нон-респондеры по SWN (n=220)	6,0	4,3

Таблица 5. Вероятность достижения стойкого адекватного качества жизни в исследовании SOHO (XII [57])

Группа терапии	OR*	p
ОЛА	1	
РИС	0,639	<0,0001
КВЕ	0,443	<0,0001
АМИ	0,869	0,5045
КЛО	?	0,6098
Пероральные АППП	0,433	<0,0001
Депонированные АППП	0,463	<0,0001
Несколько антипсихотиков	0,811	0,0163

* Для расчета OR (отношения шансов) в качестве эталонного средства принят оланзапин

Таблица 6. Средние показатели по шкалам MANSA и GAF в исходной точке и в конце исследования EUFEST (XIII)

Группа терапии	MANSA		GAF	
	Исходное	Конечное	Исходное	Конечное
ГАЛ	3,9 ± 0,8	4,7 ± 0,70	38,6 ± 12,2	64,3 ± 3,5
АМИ	4,1 ± 0,9	4,7 ± 0,07	40,3 ± 12,5	74,4 ± 3,6
ОЛА	4,0 ± 1,0	4,7 ± 0,07	43,0 ± 15,1	68,3 ± 3,5
КВЕ	4,0 ± 1,0	4,7 ± 0,07	38,8 ± 14,2	64,2 ± 3,5
ЗИП	4,2 ± 0,9	4,8 ± 0,08	39,3 ± 12,9	66,8 ± 3,8
p (внутригрупповое)	Нет данных	0,12	Нет данных	0,0006

Основные результаты – функциональный исход

Сравнительные РКИ с галоперидолом

Функциональный исход в двух сравнительных РКИ с ГАЛ оценивался по шкалам GAF (исследование III [48]) и FSQ (исследование II [47]). В исследовании III [48] в группе АМИ показано увеличение балла GAF на 20,1%, что значительно выше результата в группе ГАЛ (рис. 3). В исследовании II [47] также показано улучшение функционального статуса в группе АМИ (табл. 6).

Сравнительные РКИ с другими АПВП

Количественные данные по функциональному исходу приведены в двух сравнительных РКИ с РИС (исследования IV [49] и V [50]), одном РКИ с ОЛА (исследование VI [51]) и одном РКИ с ЗИП (исследование VIII [53]). За исключением исследования VIII, в котором использовалась шкала GAF, во всех РКИ оценка функционального статуса выполнялась с помощью шкалы SOFAS. Во всех трех исследованиях обнаружено значимое увеличение балла SOFAS после лечения АМИ (рис. 4). Сопоставимое улучшение наблюдалось в группах РИС и ОЛА. Число респондеров (пациентов с увеличением балла SOFAS на 50% и более) было сопоставимым во всех исследованиях. При использовании менее строго критерия реагирования на терапию (улучшение на 30% и более) выявляется значимое преимущество АМИ над РИС (рис. 5).

В исследовании VIII [53] показано значимое улучшение по баллу GAF в группах АМИ и ЗИП ($p < 0,05$). Показана эквивалентность АМИ и ЗИП по количеству пациентов, которые завершили исследование (межгрупповое отношение: 1,31, нижний 95% ДИ: 0,84).

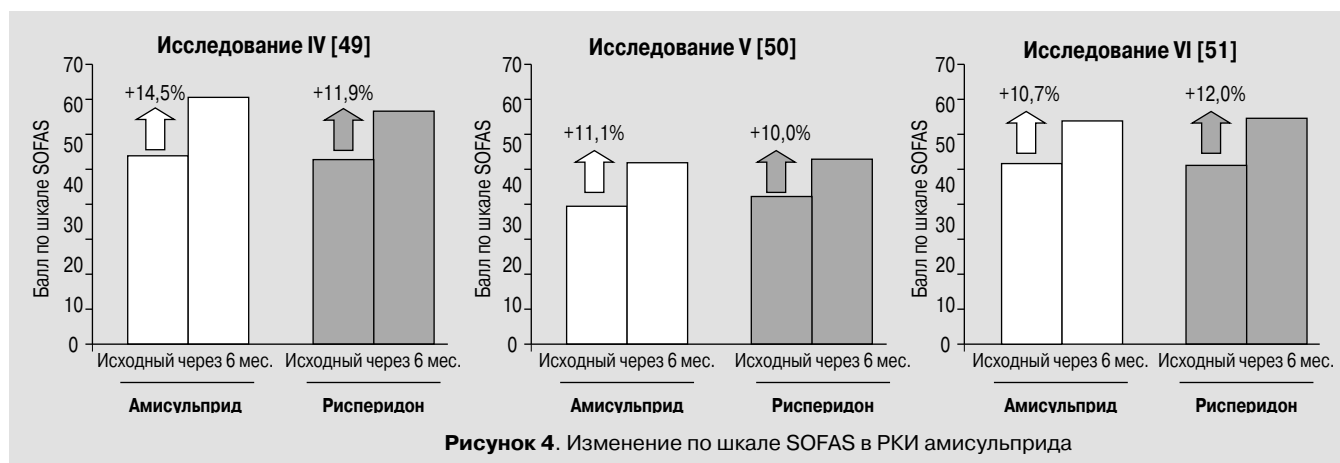
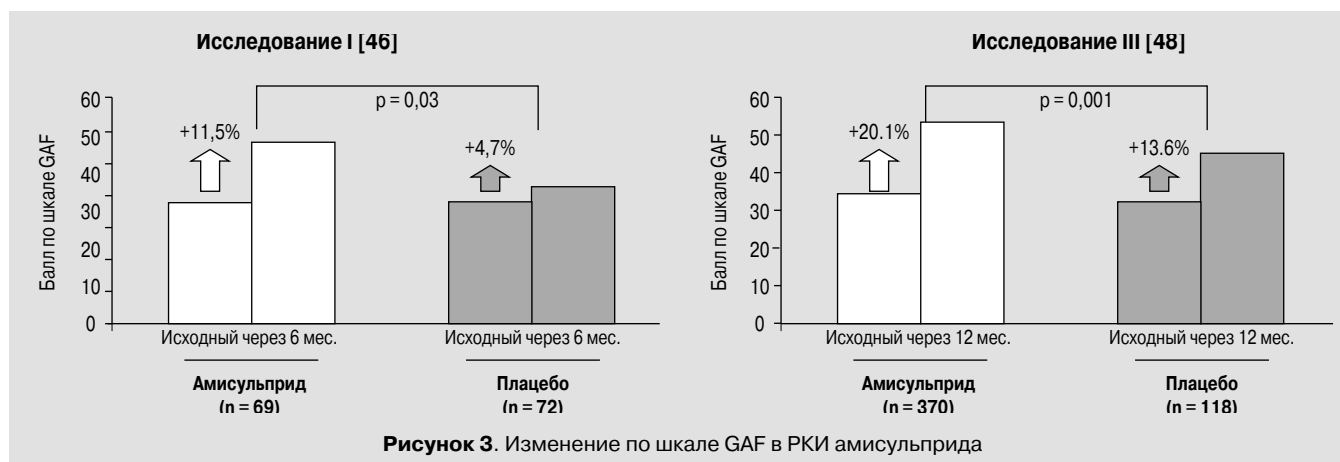
Плацебо-контролируемые РКИ

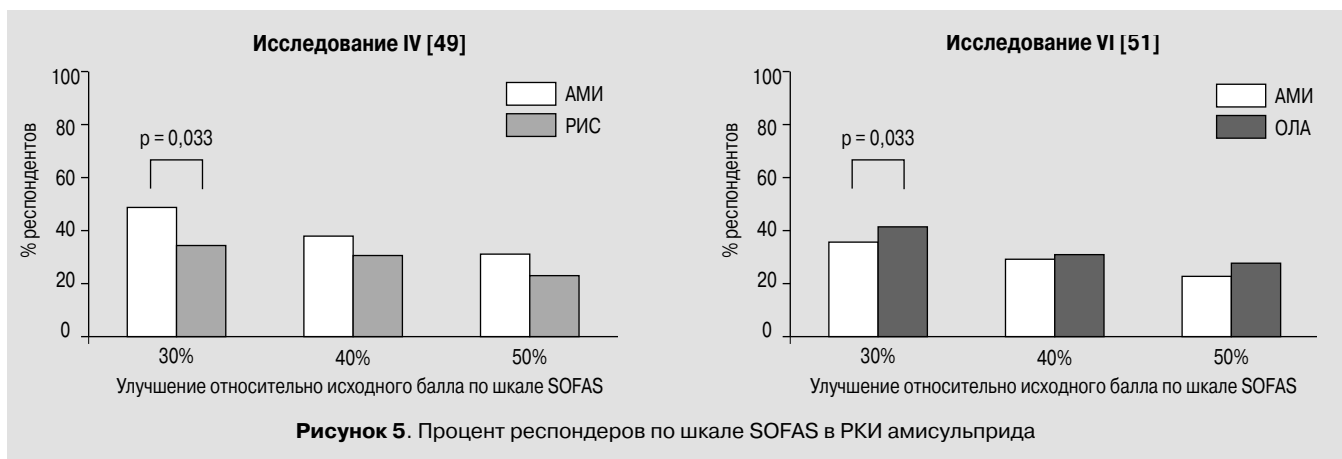
В единственном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с АМИ для оценки функционального состояния использовалась шкала GAF. В группах АМИ показано улучшение на 11,5%, в группе плацебо – на 4,7% (рис. 3).

Натуралистические исследования

В 12-месячном фармакоэкономическом исследовании IX [54] функциональное состояние оценивалось по шкале GAF. Как и в случае с качеством жизни (по шкале QLS), после начала лечения отмечалось умеренное улучшение по баллу GAF. Различия были особенно заметны в группе полифармакотерапии (табл. 3).

В исследовании XII (SOHO) использовался составной критерий длительной функциональной ремиссии, включающий частичную или полную занятость, самостоятельное проживание и наличие активных социальных связей в течение, как минимум, двух лет до завершения исследования. В конце трехлетнего периода наблюдения лишь 12,8% пациентов соответствовали этому критерию. По этому критерию не обнаружено межгрупповых различий между АПВП (при сравнении с ОЛА). У пациентов, получающих АППП,





вероятность становления длительной функциональной ремиссии была ниже ($OR = 0,4$; $p < 0,0001$). Лишь 4,9% пациентов одновременно отвечали критериям длительной функциональной ремиссии и стойкого адекватного качества жизни (см. выше).

В исследовании XIII (EUFEST) функциональный исход оценивался по шкале GAF. Показано увеличение среднего балла GAF во всех группах сравнения через 1 год терапии. Выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,0006$), причем наибольший балл в конце исследования зарегистрирован в группе АМИ (табл. 6).

Обсуждение

В схожем систематическом обзоре Saleem и соавт. [32] проанализировали три сравнительных исследования [46–48] и пришли к выводу, что АМИ превосходит АППП по своему благоприятному влиянию на качество жизни. Настоящий обзор дополняет предыдущие находки за счет включения 10 недавних исследований, в которых АМИ сравнивается с другими АПВП с использованием более широкого спектра психометрических инструментов. Безусловно, настоящий обзор не является всеобъемлющим, хотя бы потому, что в него вошли публикации только из базы данных Medline. Большая неоднородность дизайна и конечных точек не позволила авторам учесть в выводах систематическую ошибку, связанную с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований (publication bias). В вошедших в обзор исследованиях оценивались разнородные популяции пациентов: пациенты с первым эпизодом (XIII), с преобладающей негативной симптоматикой (I, VII и VIII), с острым психозом (II–VI) и стабильные пациенты-хроники (XII и XI). Во всех этих популяциях наблюдается улучшение качества жизни и функционального исхода на фоне терапии АМИ.

Важно понять, является ли благоприятное влияние на качество жизни, установленное для АМИ, общим свойством всех АПВП. В сравнительных РКИ с ОЛА, РИС и ЗИП (IV–VIII) не обнаружено статистически значимых межгрупповых различий по интересующим авторов конечным точкам. Авторы отмечают, что статистическая мощность этих исследований была достаточной для основных клинических конечных точек, но недостаточной для оценки различий по качеству жизни и функциональному исходу. Любопытными представляются находки исследования SOHO, в которое вошло более 6000 пациентов. На большой

выборке удалось выявить значимые различия между АПВП – АМИ, КЛО и ОЛА были более эффективны, чем РИС и КВЕ [57]. Преимущество АПВП над АППП можно объяснить большей редукцией депрессивных симптомов [4–7], а также лучшей переносимостью. Общеизвестно, что АПВП в меньшей степени, чем АППП, вызывают ЭПС. Однако нельзя забывать про другие НЯ, характерные для АПВП, например, про прибавку веса и сексуальные нарушения. В крупных исследованиях EUFEST [59] и SOHO [58] сексуальная дисфункция на фоне приема АМИ наблюдалась так же часто, как и в группах АППП.

Во включенных исследованиях применялось множество психометрических инструментов, но лишь в трех крупных натуралистических исследованиях были задействованы шкалы с самоотчетом пациентов (XI–XIII). Важно понять, насколько улучшение, фиксируемое врачом, соответствует субъективным ощущениям пациентов. В предыдущих исследованиях [60, 61] обнаружена умеренная корреляция между результатами врачебной оценки и самоотчетами пациентов. В исследовании SOHO [57] лишь у 4,9% пациентов одновременно регистрировались длительная функциональная ремиссия (параметр, оцениваемый врачом) и стойкое адекватное качество жизни (параметр, оцениваемый пациентом). По всей видимости, эти параметры отражают два разных синдромальных «измерения» при шизофрении. С помощью АПВП (в частности, амисульприда) можно добиться терапевтического успеха в обоих «измерениях».

Важным ограничением настоящей работы является «лабораторный» характер большинства исследований. Очевидно, требуется провести дополнительную работу по изучению реального эффекта терапии на социально-значимые параметры (трудоустройство, поддержание межличностных связей и др.). Показательным в этом отношении является исследование SOHO, в котором показано, что АПВП помогают пациентам достигать длительных функциональных ремиссий с хорошим качеством жизни.

Выводы

Данные, полученные в настоящем обзоре, позволяют сделать следующий вывод: амисульприд является многообещающим средством в лечении шизофрении, повышающим приверженность терапии и благоприятно влияющим на социальное функционирование, независимость и интеграцию пациентов в сообщество.

Библиография

1. Awad A.G., Hogan T.P., Voruganti L.N., et al. Patients' subjective experiences on antipsychotic medications: implications for outcome and quality of life. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(Suppl. 3):123-32.
2. Awad A.G., Lapiere Y.D., Angus C., et al. Quality of life and response of negative symptoms in schizophrenia to haloperidol and the atypical antipsychotic remoxipride. The Canadian Remoxipride Group. *J. Psychiatry Neurosci* 1997; 22:244-8.
3. Voruganti L., Hessegrave R., Awad A.G., et al. Quality of life measurement in schizophrenia: reconciling the quest for subjectivity with the question of reliability. *Psychol Med* 1998; 28:165-72.
4. Marwaha S., Johnson S., Bebbington P., et al. Correlates of subjective quality of life in people with schizophrenia: findings from the EuroSC study. *J. Nerv Ment Dis* 2008; 196:87-94.
5. Heider D., Angermeyer M.C., Winkler I., et al. A prospective study of quality of life in schizophrenia in three European countries. *Schizophr Res* 2007; 93:194-202.
6. Meijer C.J., Koeter M.W., Sprangers M.A., et al. Predictors of general quality of life and the mediating role of health related quality of life in patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009; 44:361-8.
7. Hofer A., Kemmler G., Eder U., et al. Quality of life in schizophrenia: the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J. Clin Psychiatry* 2004; 65:932-9.
8. Salome F., Petitjean F., Germain C., et al. [The subjective quality of life of patients with schizophrenia: influence of psychopathology and patients' expectations. A comparative study]. *Encephale* 2004; 30:60-8.
9. Meltzer H.Y., Burnett S., Bastani B., et al. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:892-7.
10. Tek C., Kirkpatrick B., Buchanan R.W. A five-year followup study of deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49:253-60.
11. Yamauchi K., Aki H., Tomotake M., et al. Predictors of subjective and objective quality of life in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62:404-11.
12. Delamillieure P., Ochoa-Torres D., Vasse T., et al. The subjective quality of life in deficit and nondeficit schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 2005; 20:346-8.
13. Norman R.M., Malla A.K., Cortese L., et al. Symptoms and cognition as predictors of community functioning: a prospective analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:400-5.
14. Awad A.G., Voruganti L.N., Hessegrave R.J. A conceptual model of quality of life in schizophrenia: description and preliminary clinical validation. *Qual Life Res* 1997; 6:21-6.
15. Lindstrom E., Binglefors K. Patient compliance with drug therapy in schizophrenia. Economic and clinical issues. *Pharmacoeconomics* 2000; 18:106-24.
16. Hellewell J.S. Patients' subjective experiences of antipsychotics: clinical relevance. *CNS Drugs* 2002; 16:457-71.
17. Voruganti L., Cortese L., Oyewumi L., et al. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res* 2000; 43:135-45.
18. Mortimer A.M., Al-Agib A.O. Quality of life in schizophrenia on conventional versus atypical antipsychotic medication: a comparative cross-sectional study. *Int J Soc Psychiatry* 2007; 53:99-107.
19. Ritsner M., Gibel A., Perelroyzen G., et al. Quality of life outcomes of risperidone, olanzapine, and typical antipsychotics among schizophrenia patients treated in routine clinical practice: a naturalistic comparative study. *J. Clin Psychopharmacol* 2004; 24:582-91.
20. Divanon F., Delamillieure P., Lehaguez A., et al. [Comparative evaluation of quality of life in patients with schizophrenia treated with conventional versus atypical neuroleptics: results of a transversal study]. *Encephale* 2006; 32 (4 Pt 1):459-65.
21. Swartz M.S., Perkins D.D., Stroup T.S., et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007; 164:428-36.
22. Haro J.M., Novick D., Suarez D., et al. Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. *J. Clin Psychopharmacol* 2006; 26:571-8.
23. Fleischhacker W.W., Keet I.P., Kahn R.S. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophr Res* 2005; 78:147-56.
24. Awad A.G., Voruganti L.N. New antipsychotics, compliance, quality of life, and subjective tolerability - are patients better off? *Can J Psychiatry* 2004; 49:297-302.
25. McKeage K., Plosker G.L. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18:933-56.
26. Peuskens J., Moller H.J., Puech A. Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12:305-10.
27. Vanelle J.M., Douki S. A double-blind randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 2 months in the treatment of subjects with schizophrenia and comorbid depression. *Eur Psychiatry* 2006; 21:523-30.
28. Thomas P., Alptekin K., Gheorghie M., et al. Management of patients presenting with acute psychotic episodes of schizophrenia. *CNS Drugs* 2009; 23:193-212.
29. Storosum J.G., Eiferink A.J., van Zwieten B.J., et al. Amisulpride: is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? *Schizophr Bull* 2002; 28:193-201.
30. Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R.R., et al. Amisulpride, an unusual 'atypical' antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159:180-90.
31. Leucht S., Corves C., Arnter D., et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:31-41.
32. Saleem P., Olie J.P., Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: advantages of amisulpride. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:1-8.
33. Bobes J., Garcia-Portilla P., Saiz P.A., et al. Quality of life measures in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2005; 20(Suppl. 3):S313-7.
34. Alonso J., Croudace T., Brown J., et al. Health-related quality of life (HRQL) and continuous antipsychotic treatment: 3-year results from the Schizophrenia Health Outcomes (SOHO) study. *Value Health* 2009; 12:536-43.
35. Heinrichs R.W. Verbal responses to human figure paintings: a test of the uncertainty hypothesis. *Can J Psychol* 1984; 38:512-18.
36. Naber D. A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(Suppl. 3):133-8.
37. Heinrichs D.W., Harlan T.E., Carpenter Jr W.T. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull* 1984; 10:388-98.
38. Cramer J.A., Rosenheck R., Xu W., et al. Quality of life in schizophrenia: a comparison of instruments. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26:659-66.
39. Rabin R., de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33:337-43.
40. Priebe S., Huxley P., Knight S., et al. Application and results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). *Int J Soc Psychiatry* 1999; 45:7-12.
41. Gilchrist A., Taylor M., Wright M., et al. Is olanzapine clinically effective? A naturalistic outcome survey in two hospital settings. *Pharmaceut J* 2002; 269:222-5.
42. Jones S.H., Thornicroft G., Coffey M., et al. A brief mental health outcome scale - reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Psychiatry* 1995; 166:654-9.
43. Goldman H.H., Skodol A.E., Lave T.R. Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1148-56.
44. Jette A.M. The Functional Status Index: reliability and validity of a self-report functional disability measure. *J. Rheumatol Suppl* 1987; 14(Suppl. 15):15-21.
45. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
46. Loo H., Poirier-Littre M.F., Theron M., et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 170:18-22.
47. Carrière P., Bonhomme D., Lemperiere T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry* 2000; 15:321-9.
48. Colonna L., Saleem P., Dondey-Nouvel L., et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15:13-22.
49. Sechter D., Peuskens J., Fleuret O., et al. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:1071-81.
50. Hwang T.J., Lee S.M., Sun H.J., et al. Amisulpride versus risperidone in the treatment of schizophrenic patients: a double-blind pilot study in Taiwan. *J. Formos Med Assoc* 2003; 102:30-6.
51. Mortimer A., Martin S., Loo H., et al. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19:63-9.
52. Lecrubier Y., Quintin P., Bouhassira M., et al. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114:319-27.
53. Olie J.P., Spina E., Murray S., et al. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21:143-51.
54. Surguladze S., Patel A., Kerwin R.W., et al. Cost analysis of treating schizophrenia with amisulpride: naturalistic mirror image study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:517-22.
55. Taylor M., Turner M., Watt L., et al. Atypical anti-psychotics in the real world - a naturalistic comparative outcome study. *Scott Med J* 2005; 50:102-6.
56. Lambert M., Naber D., Eich F.X., et al. Remission of severely impaired subjective wellbeing in 727 patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115:106-13.
57. Novick D., Haro J.M., Suarez D., et al. Recovery in the outpatient setting: 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Schizophr Res* 2009; 108:223-30.
58. Novick D., Haro J.M., Perrin E., et al. Tolerability of outpatient antipsychotic treatment: 36-month results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19:542-50.
59. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371:1085-97.
60. Kusel Y., Laugharne R., Perrington S., et al. Measurement of quality of life in schizophrenia: a comparison of two scales. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; 42:819-23.
61. Bengtsson-Tops A., Hansson L., Sandlund M., et al. Subjective versus interviewer assessment of global quality of life among persons with schizophrenia living in the community: a Nordic multicentre study. *Qual Life Res* 2005; 14:221-9.

Рекомендации Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии (WFSBP) по фармакотерапии тревоги, обсессивно-компульсивного и посттравматического расстройства

Первый Пересмотр

B. Bandelow, J. Zohar, E. Hollander, S. Kasper, H.-J. Moller и WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-compulsive, Post-traumatic Stress Disorders.

The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248-312

Часть 4

РЕЗЮМЕ: В настоящем выпуске журнала завершается публикация Рекомендаций по фармакотерапии тревожных расстройств, разработанная рабочей группой Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии (WFSBP). Часть 4 посвящена Рекомендациям по терапии Посттравматического стрессового расстройства. В этом разделе также освещаются подходы к терапии особых контингентов больных тревожными расстройствами. К ним относятся женщины в периоды беременности и грудного вскармливания, пациенты детского, подросткового и пожилого возраста, больные с сердечно-сосудистыми и другими тяжелыми соматическими заболеваниями.

В заключение авторы делают вывод, что накопленная в последние годы база данных по эффективности и безопасности различных препаратов и немедикаментозных методов терапии может быть основой для точных рекомендаций по лечению тревожных расстройств, ОКР и ПТСР. В большинстве случаев предпочтительно использование медикаментозного лечения в комбинации с нефармакологическим методом, таким как когнитивная поведенческая терапия, которая может существенно улучшить качество жизни пациентов с этими расстройствами.

Полная библиография к Рекомендациям публикуется на сайте журнала.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

СИОЗС оцениваются как препараты первого выбора для ПТСР. Эффективность следующих препаратов из этой группы была продемонстрирована в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ДСПК):

– *Флуоксетин* был эффективен в ДСПК исследованиях (Connor и др. 1999; Martenyi и др. 2002b; Meltzer-Brody и др. 2000; van der Kolk и др. 1994, 2007). В одном исследовании различия между флуоксетином и плацебо установлены не были (Martenyi и др. 2007). В другом плацебо контролируемом исследо-

вании, включавшем 12 пациентов, не удалось установить эффективность флуоксетина, вероятно в связи с малочисленностью выборки (Hertzberg и др. 2000). В одном исследовании профилактики рецидивов пациенты, у которых флуоксетин был эффективен в период 12-недельной купирующей терапии, были повторно рандомизированы и получали флуоксетин или плацебо в 24-недельной фазе (Martenyi и др. 2002a). В другом исследовании по профилактике рецидивов пациенты получали открытое лечение в течение 6 месяцев с последующей рандомизацией и 6-месячным двойным слепым периодом терапии флуоксетином или плацебо (Davidson и др. 2005). Было установлено преимущество флуоксетина перед плацебо. Флуоксетин также превосходил плацебо в 24-недельном исследовании профилактики рецидивов после 12-недельного периода купирующей терапии (Martenyi и Soldatenkova 2006) (A)*.

* Примечание: использованы следующие Категории доказательности :

- A** – Абсолютные доказательства, полученные в контролируемых исследованиях;
- B** – Ограниченные положительные доказательства, полученные из контролируемых исследований;
- C1** – Доказательства из неконтролируемых исследований или описания клинических случаев/мнения экспертов;
- C2** – Описание случаев;
- C3** – Основаны на мнениях экспертов в соответствующей области или клиническом опыте;
- D** – Неоднородные результаты (положительные РКИ перевешиваются приблизительно равным количеством отрицательных исследований);
- E** – Отрицательные доказательства (большинство РКИ демонстрируют отсутствие превосходства по сравнению с плацебо);
- F** – Недостаточно доказательств (нет достаточного числа адекватных исследований, доказывающих эффективность или неэффективность препарата)

Начало статьи см. в № 3 за 2011 год и в № 1 и 2 за 2012 год

– Пароксетин был эффективен в ДСПК исследованиях (Marshall и др. 2001; Tucker и др. 2001) (А).

– Сертралин был эффективен в ряде ДСПК исследований (Brady и др. 2000; Davidson и др. 2001b; Stein и др. 2006; Zohar и др. 2002). Одно исследование не обнаружило различий между сертралином и плацебо (Friedman и др. 2007a). В одном плацебо-контролируемом исследовании сертралин не был эффективен, в отличие от венлафаксина (Davidson и др. 2006b). Сравнение сертралина и нефазодона, препарата, который был отозван с рынка во многих странах, не показало различия между препаратами (McRae и др. 2004). В исследовании профилактики рецидивов пациенты с положительным эффектом терапии в период 24 недельного открытого лечения сертралином были рандомизированы либо в группу сертра-

лина, либо в группу плацебо и наблюдались еще в течение 28 недель. Показатели рецидивирования были значительно ниже в группе сертралина (Davidson и др. 2001a). В открытом исследовании пациенты, которые завершили 12-недельное ДСПК исследование сертралина и плацебо, получали сертралин в течение еще 24 недель. У респондеров ДСПК исследования сохранялся первоначально достигнутый эффект, а пациенты с недостаточной эффективностью терапии первого этапа исследования могли достигать уровня респондеров (Londborg и др. 2001) (А).

– СИОЗС флувоксамин был столь же эффективен, как ребоксетин – ингибитор обратного захвата норадреналина (Spivak и др. 2006) (С1).

Результаты открытых исследований см. в Таблице 1.

Таблица 1. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР): открытые исследования и описание случаев

Расстройство	Лекарства	Авторы	Эффективность
ПТСР	СИОЗС циталопрам	Seedat и др. 2000; Seedat и др. 2001	Да (С1)
	СИОЗС эсциталопрам	Robert и др. 2006	Да (С1)
	СИОЗС флувоксамин	Davidson и др. 1998; Escalona и др. 2002; Marmar и др. 1996; Neylan и др. 2001	Да. Эффективность при исследовании ДСПК (С1)
	СИОЗС пароксетин	Marshall и др. 1998	Да. Эффективность в ДСПК исследованиях (А)
	ТЦА дезипрамин	Reist и др. 1989	Нет (Е)
	Моклобемид	Neal и др. 1997	Да (С1)
	Тразодон	Warner и др. 2001	Эффект на кошмары; никакого отчета по общей симптоматологии
	Кветиапин	Hamner и др. 2003a	Да (С1)
	Оланзапин	Petty и др. 2001	Да (С1)
	Антиконвульсант фенитоин	Bremner и др. 2004	Да (С1)
	Антиконвульсант карбамазепин	Lipper и др. 1986	Умеренная (С1)
	Антиконвульсант габапентин	Hamner и др. 2001	Да (С1)
	Антиконвульсант ламотриджин	Berlant и van Kammen 2002	Да. Эффективность в ДСПК исследованиях (В)
	Антиконвульсант топирамат	Berlant и van Kammen 2002; Berlant 2001	Да (С1)
	Антиконвульсант вальпроат	Fesler 1991	Умеренный. Не эффективен в ДСПК исследовании (Е)
	Антагонист рецептора NMDA мемантин	Battista и др. 2007	Да (С1)
	Флуоксетин, моклобемид или тианептин	Onder и др. 2006	Да, все равны (С1)
	Флуоксетин против амитриптилина	Cavaljuga и др. 2003	Ответ 70 % с амитриптилином, 60% с флуоксетином (С1)
	Пропранолол и снотворные средства	Pastrana Jimenez и др. 2007	Да
	Добавление трийодтирона (Т3) к СИОЗС	Agid и др. 2001 Yes (С2)	Да (С2)
	Добавление кветиапина к венлафаксину	Sattar и др. 2002	Да (С2)
	Имипрамин+клонидин	Kinzie и Leung 1989	Да (С1)
	Добавление габапентина к СИОЗС	Malek-Ahmadi 2003	Да (С2)
	Добавление леветирацетама к терапии антидепрессантами	Kinrys и др. 2006	Да (С1)
	Не бензодиазепин золпидем	Dieperink и Drogemuller 1999	Эффект на бессонницу
ПТСР, резистентное к лечению	СИОЗСН венлафаксин	Hamner и Frueh 1998	Да, но неоднородные результаты в ДСПК исследованиях (D)
	α 1- антагонист празозин	Peskind и др. 2003; Raskind и др.2000; Raskind и др. 2002; Taylor и Raskind 2002	Эффективен только в отношении ночных кошмаров (С1)
Профилактика ПТСР	Бета-блокатор пропранолол	Taylor и Cahill 2002; Vaiva и др.2003	Да. Не эффективен в ДСПК исследовании (Е)
Профилактика ПТСР у детей	Бета-блокатор пропранолол	Famularo и др. 1988	Частично. Не эффективен в ДСПК исследовании (Е)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)

В вышеупомянутом плацебо контролируемом исследовании у пациентов с ПТСР венлафаксин, в отличие от сертралина, был эффективнее, чем плацебо (Davidson и др. 2006b). В длительном исследовании (свыше 24 недель) венлафаксин был более эффективным при лечении ПТСР, чем плацебо (Davidson и др. 2006a) (A).

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

В ряде исследований изучалась эффективность ТЦА при ПТСР.

– По результатам двойных слепых исследований *амитриптилин* превосходил плацебо (Davidson и др. 1990, 1993a) (B).

– В сравнительном исследовании с *фенелзином* *имипрамин* превосходил плацебо. Он был столь же эффективен, как *фенелзин*, по шкале общего клинического впечатления (CGI) (Kosten и др. 1991). Другое небольшое исследование показало равную эффективность для *фенелзина* и *имипрамина* (Frank и др. 1988) (B).

– В небольшом перекрестном исследовании эффективность ТЦА *дезипрамина* была показана только в отношении симптомов депрессии, но не симптомов тревоги и ПТСР (Reist и др. 1989) (E).

По сравнению с СИОЗС ТЦА ассоциировались с более высоким уровнем побочных эффектов, риском передозировки и плохими показателями комплаентности.

Бензодиазепины

В единственном контролируемом плацебо-контролируемом исследовании бензодиазепинов при ПТСР редукция симптомов тревоги была значительно более выраженной в группе получавших алпразолам, чем в группе плацебо, однако степень редукции симптоматики была умеренной. Тяжесть специфических для ПТСР симптомов значительно не изменялась. Однако размер выборки этого исследования (10 пациентов, перекрестный метод) был слишком малым, чтобы сделать определенные выводы (Braun и др. 1990) (F).

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Фенелзин был изучен и продемонстрировал эффективность в вышеупомянутых сравнениях с *имипрамином* (Frank и др. 1988; Kosten и др. 1991). Было показано, что он обладает довольно выраженным эффектом. Одно исследование, которое не показало различий между *фенелзином* и плацебо, не имело достаточной мощности, а продолжительность лечения (4 недели) была, вероятно, слишком короткой (Shestatzky и др. 1988) (D).

Другие лекарственные средства

– Антидепрессант *миртазапин* был эффективен в небольшом ДСПК исследовании (Davidson и др. 2003) (B).

– Атипичный антипсихотик *рисперидон* был эффективен в ДСПК исследованиях (Monnelly и др.

2003; Padala и др. 2006) (B). Одно ДСПК исследование показало умеренный эффект на психотические симптомы при ПТСР для адьювантного *рисперидона* (Hamner и др. 2003b).

– Антиконвульсант и стабилизатор настроения *ламотриджин* был изучен в небольшом исследовании и показал более высокую частоту эффективности по сравнению с плацебо (Hertzberg и др. 1999) (B).

– α 1-антагонист *празозин* был эффективен в небольшом ДСПК исследовании с 10 пациентами (Ras-kind и др. 2003) (C1).

– *Бупропион* не отличался от плацебо (Bakker и др. 2007) (E).

– Антиконвульсант *Вальпроат* был неэффективным в ДСПК исследовании (Davis и др. 2008a) (E).

– Селективный ингибитор обратного захвата ГАМК антиконвульсант *тиагабин*, оказалось, не имел эффекта (Connog и др. 2006a; Davidson и др. 2007a) (E).

– Принимая во внимание гиперактивность системы *норадреналина* у пациентов с ПТСР, α 2-адренергический агонист *гуанфацин* был протестирован при ПТСР, но результаты были отрицательными (Davis и др. 2008b; Neylan и др. 2006) (E).

Результаты открытых исследований см. в Таблице 1.

Долгосрочное лечение

ПТСР является хроническим заболеванием и нуждается в долгосрочном лечении, по крайней мере, 12–24 месяца. Долгосрочная эффективность была доказана для СИОЗС – *флуоксетина* и *сертралина* и СИОЗСН – *венлафаксина* (см. выше для ссылок).

Резистентное к терапии ПТСР

В ДСПК исследовании адьювантная терапия *оланзапином* была эффективной у СИОЗС-резистентных пациентов с ПТСР (Stein MB и др. 2002) (B). Согласно результатам ДСПК исследования добавление *рисперидона* к продолжающемуся лечению ПТСР, также было успешным (Monnelly и др. 2003) (B). Однако в другом ДСПК исследовании *аугментация сертралина* *рисперидоном* не была эффективной по первичным показателям эффективности, но по некоторым вторичным критериям оценки эффективности имелись преимущества (Rothbaum и др. 2008) (E).

Результаты открытых исследований см. в Таблице 1.

Вторичная профилактика ПТСР

Не у всех людей, подвергающихся серьезным травмирующим событиям, развивается ПТСР. Процент заболевших колеблется между 15 и 50 %, в зависимости от вида травмы. Было предложено профилактическое лечение для того, чтобы предотвратить появление посттравматических симптомов у людей, переживших серьезную психотравмирующую ситуацию.

– Острое внутривенное введение *гидрокортизона* превосходило плацебо при профилактике развития посттравматических симптомов у пациентов, получавших интенсивную терапию по поводу септического шока и у пациентов кардиохирургии (Schelling и др. 2001, 2004) (B).

– Острое назначение пропранолола превосходило плацебо по способности уменьшать последующие посттравматические симптомы и физиологическую гиперактивность при повторных воспоминаниях о травмирующем событии, но не по предотвращению формирования ПТСР (Pitman и др. 2002) (Е).

– В небольшом исследовании, сравнивающим пропранолол, прегабалин и плацебо, ни один исследуемый препарат не показал существенного преимущества по сравнению с плацебо в отношении депрессивных симптомов или симптомов посттравматического стресса (Stein MB и др. 2007) (Е).

– Раннее назначение бензодиазепинов после травмы не предотвращало возникновения посттравматических симптомов и, в действительности, могло быть связано даже с менее благоприятным результатом (Gelpin и др. 1996; Mellman и др. 2002) (Е).

Нефармакологическое лечение

Когнитивная поведенческая терапия

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) превосходила «список ожидающих лечения» (Blanchard и др. 2003; Cloitre и др. 2002; Foa и др. 1991, 1999; Keane и др. 1989; Resick и др. 2002; Taylor и др. 2003). Превосходство к психологическому плацебо было обнаружено во многих исследованиях (Blanchard и др. 2003; Bryant и др. 2003; Echeburua и др. 1997; Marks и др. 1998; Power и др. 2002). В некоторых исследованиях КПТ превосходила «список ожидающих лечения», но была не более эффективна, чем психологическое плацебо (Foa и др. 1991; McDonagh и др. 2005; Neuner и др. 2004).

Что касается специальной техники поведенческой терапии, имелись некоторые противоречивые результаты исследований, поскольку конфронтация со связанными с травмой стимулами, может также иметь отрицательные эффекты. Экспозиционная терапия показала положительные результаты в некоторых исследованиях, но наряду с этим, в некоторых других исследованиях наблюдалось ухудшение (Shalev и др. 1996).

Чтобы предотвратить развитие ПТСР, предпринимались попытки проведения терапевтической беседы («дебрифинг») с человеком, который только что пережил травмирующую ситуацию. Однако несколько исследований показали ухудшение в группах «дебрифинга» по сравнению с контрольной группой (Bisson и др. 1997; Deahl и др. 2000; Hobbs и др. 1996; Mayou и др. 2000), в то время как два другие исследования не выявили никаких различий (Conlon и др. 1999; Rose и др. 1999). Кроме того, мета-анализ «дебрифинга» показал, что он не облегчает естественное ослабление расстройств, связанных с травмой (van Emmerik и др. 2002). Таким образом, «дебрифинг» больше не считается ни предпочтительным лечением, ни безопасным вмешательством.

Десенситизация и репроцессинг на основе движения глаз, ДРДГ (EMDR). На сеансе ДРДГ клиента инструктируют сосредоточиться на изображении травмирующего воспоминания. Тогда врач двигает свои пальцы к краям поля зрения пациента, в то время как пациенты совершают движение своими глазами за пальцами врача. Некоторые врачи используют звуки, постукивание или тактильные стимуляции.

ДРДГ превосходил «список ожидающих лечения» (Jensen 1994; Lee и др. 2002; Rothbaum 1997; Vaughan и др. 1994), психологическое плацебо (Carlson и др. 1998; Marcus и др. 1997; Power и др. 2002; Schack и др. 1998; Taylor и др. 2003) или плацебо таблетки (van der Kolk и др. 2007).

В двух сравнениях КПТ/экспозиция и ДРДГ последний метод был менее эффективным (Devilly и Spence 1999; Taylor и др. 2003). В другом сравнении с экспозицией оба метода лечения были равноэффективны, но мощность исследования была недостаточной (Ironson и др. 2002).

Существовал вопрос, являются ли движения глаз или другие элементы отвлечения в протоколе ДРДГ необходимым условием, или они являются лишними, с точки зрения вклада в исход лечения. Эффективность ДРДГ была тщательно рассмотрена британским Национальным Институтом Здоровья и Качества Клинической Помощи (NICE 2005). Результаты могут быть суммированы следующим образом: эффективность ДРДГ в целом поддержана мета-анализом, но доказательная база не была столь же сильной, как для КПТ, сфокусированной на травме, и с точки зрения количества доступных РКИ, и с точки зрения уверенности, с которой было установлено клиническое преимущество. Лечение ДРДГ показало клинически важные преимущества по критериям рейтингования ПТСР симптомов клиницистом по сравнению со «списком ожидающих лечения». Имелись только ограниченные доказательства его эффективности в самоотчетах о ПТСР симптомах и ПТСР диагностики, а также его воздействия на клинически важные проявления тревоги и депрессии и его превосходства по отношению к поддерживающей/ненаправленной терапии.

Повторная транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS)

Повторная транскраниальная магнитная стимуляция была эффективной в одном контролируемом исследовании (Cohen и др. 2004).

Сравнение психологических и фармакологических методов лечения и их комбинации

Было очень мало прямых сравнений эффективности психологического и фармакологического лечения, как в остром, так и в длительном лечении. Небольшое открытое 12-недельное сравнение пароксетина и КПТ доказало, что у КПТ могут быть определенные преимущества в уменьшении посттравматических и депрессивных симптомов (Frommberger 2004). В исследовании, изучавшем эффективность аугментации пароксетином у нон-респондеров к экспозиционной терапии, не было обнаружено никаких дополнительных преимуществ пароксетина по сравнению с плацебо. Однако объем выборки из 23 пациентов, возможно, был слишком небольшим, чтобы обнаружить различия у резистентных пациентов (Sitton и др. 2008а). У некоторых пациентов добавление экспозиционной терапии к сертралину, приводило к дальнейшему снижению тяжести ПТСР в одном открытом исследовании (Rothbaum и др. 2006).

Таблица 2. Резюме Рекомендаций для лечения ПТСР

Степень рекомендации	Категория доказательств	Лечение
1	A	– СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин) и СИОЗСН венлафаксин являются лечением первой линии ПТСР.
3	B	– Амитриптилин, имипрамин, мirtазапин, рисперидон и ламотриджин были эффективными в ДСПК исследованиях. Празозин может уменьшить кошмары – В лечении резистентных случаев успешным было добавление оланзапина или рисперидона – Острое внутривенное введение гидрокортизона превосходило плацебо в профилактике возникновения посттравматических симптомов у пациентов интенсивной терапии.
4	C1 C2	– Согласно открытым исследованиям, следующее лечение было эффективно: циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, моклобемид, тианептин, кветиапин, оланзапин, фенитоин, карбамазепин, габапентин, ламотриджин, топирамат, мемантин, добавление триодтиронины (ТЗ) к СИОЗС, и имипрамин+клонидин. – В лечении резистентных случаев, венлафаксин и празозин были успешными – В отдельных случаях добавление кветиапина к венлафаксину или габапентина к СИОЗС были эффективны.
5	D	– Результаты по эффективности ИМАО фенелзина были неоднородными.
Нефармакологическое лечение		– КПТ была эффективнее, чем «список ожидающих лечения» и превосходила психологическое плацебо; однако, несколько исследований не показали различия с сравнением с плацебо – Экспозиционная терапия показала положительные результаты в некоторых исследованиях, но также – ухудшение в некоторых других – Применимость комбинации обоих методов не может быть четко поддержана или отклонена из-за нехватки данных. – «Дебрифинг» противопоказан – Имеются лишь ограниченные доказательства, показывающие, что эффекты ДРДГ превосходят эффекты ухода – Результаты с повторной транскраниальной магнитной стимуляцией (rTMS) были эффективны в одном контролируемом исследовании.

При сравнении ДРДГ, флуоксетина и таблеток плацебо ДРДГ показал лучшие результаты, затем шел флуоксетин (van der Kolk и др. 2007).

Резюме рекомендаций для лечения посттравматического стрессового расстройства. Рекомендации лечения ПТСР представлены в Таблице 2.

Терапия при особых состояниях

Беременность

Следует взвешивать риски медикаментозного лечения во время беременности против риска отказа от лечения тревожного расстройства, ОКР или ПТСР.

Согласно большинству исследований использование СИОЗС и ТЦА при беременности не приводит к увеличению риска мальформаций (Altshuler и др. 2001; Alwan и др. 2007; Austin и Mitchell 1998; Emslie и Judge 2000; Ericson и др. 1999; Hogberg и Wang 2005; Kallen и Otterblad Olausson 2007; Koren и др. 2005; Latimore и др. 2005; Malm и др. 2005; Misri и др. 2000a; Misri и др. 2000b; Nordeng и Spigset 2005; Ramos и др. 2008), в некоторых работах поднимались вопросы об эмбриональных кардиальных эффектах, персистирующей легочной гипертензии новорожденных, респираторном дистresse и других эффектах (ACOG 2006; Oberlander и др. 2008). Однако рекомендуется избегать применения пароксетина у беременных женщин или женщин, планирующих беременность, если это возможно (ACOG 2006).

Дети дошкольного возраста, подвергавшиеся воздействию флуоксетина *in utero*, не продемонстрировали существенных нейроповеденческих изменений (Goldstein и Sundell 1999). Результаты проспективного контролируемого исследования доказывают, что долгосрочная пренатальная экспозиция ТЦА или флуоксетина не оказывает негативного влияния на когнитивные функции, развитие речи или темперамент (Nulman и др. 2002).

Антиконвульсанты вальпроат и карбамазепин, но не ламотриджин, ассоциировались с повышенным

уровнем врожденных аномалий, так же как и неонатальных проблем (Austin и Mitchell, 1998).

Сообщалось о взаимосвязи между применением бензодиазепинов и врожденными мальформациями (Laegreid и др. 1990). Однако не существует каких-либо последовательных доказательств, что бензодиазепины могут быть опасны. Доступная литература предполагает, что безопасен прием диазепама или хлордиазепоксида во время беременности. Предполагалось, что благоразумно избегать алпрозолама во время беременности (Iqbal и др. 2002). Чтобы избежать потенциального риска врожденных дефектов, врачи должны использовать те бензодиазепины, для которых имеются длительные наблюдения по безопасности.

Грудное вскармливание

СИОЗС и ТЦА экскретируются в грудное молоко, и их низкие концентрации были обнаружены в сыровотке младенцев (Misri и др. 2000b; Simpson и Noble 2000; Spigset и Hagg 1998). Систематический обзор указывает, что в плазме крови вскармливаемых грудью детей обычно не обнаруживаются СИОЗС – пароксетин и сертралин и ТЦА – нортриптилин, тогда уровни циталопрама и флуоксетина в плазме крови младенцев составляли более 10 % материнского плазменного уровня у 22% и 17 % младенцев, соответственно (Weissman и др. 2004). Матерям, получающим ТЦА (за исключением доксепина), рекомендуется прекращение грудного вскармливания представляется лишним оснований.

Флуоксетин был связан с изменениями поведения у двух вскармливаемых грудью детей (Spigset и Hagg 1998). Предполагается, что лечение другими СИОЗС (циталопрам, флувоксамин, пароксетин или сертралин) совместимо с грудным кормлением, хотя эту точку зрения следует считать предварительной из-за нехватки данных (Spigset и Hagg 1998).

Что касается анксиолитических бензодиазепинов, то во время лечения матерей диазепамом были

описаны побочные действия у новорожденных младенцев.

Во время лечения матери любыми бензодиазепинами, младенцы должны наблюдаться на предмет признаков седации, летаргии, плохого сосательного рефлекса и потери массы тела; а если должны использоваться большие дозы, и требуется долгосрочная терапия, – грудное кормление, вероятно, следует прекратить (Iqbal и др. 2002; Spigset и Hagg 1998).

Лечение детей и подростков

Что касается фармакологического лечения тревожных расстройств и ОКР, опыт у детей и подростков показывает, что у них СИОЗС должны быть препаратами первой линии.

В Таблице 3 суммированы исследования по медикаментозному лечению детей и подростков. Мета-анализ лечения тревожных расстройств у детей показал, что СИОЗС превосходили плацебо, тогда как ТЦА и бензодиазепины – нет (Dieleman и Ferdinand 2008).

Нужно упомянуть, что использование СИОЗС у детей и подростков недавно обсуждалось, и имелись предупреждения против их использования из-за беспокойности по поводу увеличенного риска суицидальных мыслей и поведения (Hetrick и др. 2007; Scahill и др. 2005). В 2003 FDA выпустила предупреждение для здравоохранения, заявляющее, что предварительные доказательства свидетельствуют, что СИОЗС и имеющие к ним отношение антидепрессанты, могут быть связаны с эксцессом сообщений о суицидальности. Позже, FDA смягчила предупреждение заявлением, что и нелеченная депрессия, и медикаменты для лечения депрессии приводят к суицидальному риску. Некоторые исследования обнаружили, что СИОЗС оказываются эффективны при лечении депрессии у детей и подростков (Sharp и Hellings 2006) и не выявили значимого увеличения риска самоубийств или серьезных

попыток самоубийства после стартового лечения новейшими антидепрессантами (Simon и др. 2006). В то же время обеспокоенность FDA, возможно, была следствием уменьшения назначений антидепрессантов и увеличением числа самоубийств у детей и подростков (Gibbons и др. 2007). Соображения, касающиеся большой депрессии, вероятно, не могут экстраполироваться на лечение детей и подростков с тревожными расстройствами, ОКР и ПТСР, поскольку они не исследовались. Кроме того, риск самоповреждения меньше, а терапевтическая польза выше. Однако желателен тщательный мониторинг из-за возможной диагностической неопределенности и присутствия коморбидной депрессии. Некоторые клиницисты предпочитают резервировать фармакологическое лечение для пациентов, которые не отвечают на психологические методики, имеющие доказанную эффективность.

Лечение пациентов пожилого возраста

Факторы, которые должны учитываться при лечении пациентов пожилого возраста, включают повышенную чувствительность к антихолинергическим свойствам лекарств, повышенный риск развития экстрапирамидных симптомов, ортостатической гипотонии и изменений кардиограммы, а также риск парадоксальных реакций на бензодиазепины (Lader и Morton 1991), которые включают депрессию с суицидальными тенденциями или без них, фобии, агрессивности, разрушительное поведение и симптомы, ошибочно оцениваемые как психотические. Таким образом, лечение ТЦА или бензодиазепинами менее благоприятно, в то время как СИОЗС, бупирон и моклобемид считаются безопасными.

Однако имеется очень мало рандомизированных контролируемых исследований, которые изучают лечение тревоги у пожилых.

– Одно ДСПК исследование, изучавшее пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше, показало, что

Таблица 3. Эффективность лекарств у детей и подростков с тревожными расстройствами и ОКР в РКИ.

Препарат	ГТР	СТР	Тревожное расстройство, вызванное разлукой	Overanxious disorder (вариант ГТР)	Поведение избегания	ОКР
Флувоксамин	(RUPPAG 2001) (B)	RUPPAG 2001 (B)	RUPPAG 2001 (B)			Riddle et al. 1996; Riddle et al. 2001 (A)
Флуоксетин	Birmaher и др. 2003 (B)	Birmaher и др. 2003 (B)	Birmaher и др. 2003 (B)			Geller et al. 2001; Liebowitz et al. 2002b; Riddle et al. 1992 (A)
Пароксетин		Wagner et al. 2004 (B)				Geller et al. 2003; Geller et al. 2004 (D)
Сертралин	Rynn и др. 2001					March et al. 1998; Педиатрическая Исследовательская группа Лечение ОКР 2004(A)
Венлафаксин	Rynn и др. 2007b (D)					
Кломипрамин						DeVaugh-Geiss et al. 1992; Flament et al. 1985(A)
Алпразолам				Simeon et al. 1992 (E)	Simeon et al. 1992 (E)	

прегабалин эффективен и безопасен у этой популяции (Motgomery и др. 2006a).

– Анализ пациентов в возрасте 60 лет и старше из объединенной базы данных пяти плацебо контролируемых исследований указывал, что венлафаксин эффективен у пожилых пациентов с ГТР (Katz и др. 2002).

– В небольшом ДСПК исследовании, включавшем пациентов с тревожным расстройством DSM-IV (главным образом, генерализованное тревожное расстройство) в возрасте 60 лет и старше, большее число пациентов достигли улучшения на циталопраме, чем на плацебо (Lenze и др. 2005).

Лечение пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием

ТЦА лучше избегать у пациентов с сердечным заболеванием, поскольку они могут увеличить ЧСС и QT интервал, вызвать ортостатическую гипотонию, замедлить сердечную проводимость и имеют существенные хинидиноподобные эффекты на проводимость в миокарде.

В отличие от ТЦА СИОЗС имеют минимальные эффекты на сердечно-сосудистую функцию и могут обладать потенциально благоприятным действием на агрегацию тромбоцитов (Davis и др. 2004; Roose 2003). Следует принимать во внимание потенциальные сердечно-сосудистые побочные эффекты венлафаксина и дулоксетина. В исследовании с депрессивными пациентами в возрасте 60 лет и старше венлафаксин переносился хорошо. Однако имелись нежелательные сердечно-сосудистые эффекты у некоторых из участников (Johnson и др. 2006).

Другое исследование депрессивных пациентов, получавших высокие дозы венлафаксина (средняя доза 346 мг; диапазон 225–525 мг), не продемонстрировало клинических или статистически значимых эффектов на ЭКГ (Mbaaya и др. 2007).

Тревожные расстройства у пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями

Пациенты с сердечно-сосудистой, цереброваскулярной и эндокринной патологией могут иметь адекватные и объяснимые реакции тревоги, связанные с их соматическим состоянием. Они могут также страдать от коморбидных первичных тревожных расстройств. Такие тревожные расстройства, как полагают, являются составляющей ведения и прогноза при хронической обструктивной болезни легких (Brenes 2003), заболеваниях коронарных артерий или инфаркте миокарда (Bankier и др. 2004; Frasure-Smith и Lesperance 2008; Shen и др. 2008), сахарном диабете (Anderson и др. 2002) или травме головного мозга (Rogers и Read 2007). Фактор тревоги, основанный на измерении четырех шкал – психастении, социальной интравертированности, фобии и манифестной тревоги – независимо и проспективно предсказывал заболеваемость инфарктом миокарда в исследовании пожилых людей (Shen и др. 2008). Диагноз ГТР приводил к отношению шансов (ОШ) 2.09 для развития сердечной патологии в пределах 2-летнего периода (Frasure-Smith и Lesperance 2008). Оставшиеся в жи-

вых после травмы головного мозга склонны к формированию ГТР и ПТСР (Rogers и Read 2007). Обзор исследований лечения транквилизаторами пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и коморбидными ГТР или паническим расстройством указывает, что такое лечение может улучшать, как физическое, так и психическое состояние (Mikkelsen и др. 2004).

Однако, поскольку до сих пор пациенты с тяжелой соматической патологией исключаются из исследований, недостает контролируемых исследований, которые показывают пользу терапии транквилизаторами для жизненных показателей соматического статуса (например, HbA1c, % FEV, инфаркт миокарда или инсульт).

Симптомы тревоги могут также быть последствием таких заболеваний, как гипертиреоз (Bunevicius и Prange 2006).

Будущие исследования

Для ряда предполагаемых анксиолитиков, разрабатываемых в настоящее время, доступны только доклинические или предварительные данные. Они включают 5-HT_{1A}-агонисты, 5-HT_{2C}-агонисты, 5-HT₂-антагонисты, 5-T₃-антагонисты, бета-карболины, сигма лиганды, антагонисты рецептора тахикинина, агонисты рецепторов глутамата, агонист нейрпептида Y, антагонисты рецептора CRH, натрийуретический пептид и нитрофлаваноиды.

Заключение

Рекомендации в этом руководстве, прежде всего, основаны на рандомизированных, контролируемых, двойных-слепых исследованиях. Однако контролируемые исследования не всегда отражают клиническую действительность и имеют недостатки, например, исключение коморбидных, склонных к суициду, или соматически тяжело больных пациентов. Кроме того, нужно заметить критически, что некоторые методы, которые могут быть эффективными при лечении тревожных расстройств, еще не исследовались в контролируемых исследованиях из-за отсутствия финансовой поддержки. Отсутствие доказательств – это не то же самое, что доказательство отсутствия эффекта. Однако без контролируемых исследований, как золотого стандарта, любая лечебная рекомендация должна быть понята, как основанная на имеющемся опыте, но не подтвержденная информация.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что в результате значительных усилий по систематической клинической оценке действия психофармакологических препаратов при лечении тревоги в последние годы накопилась всесторонняя база данных, которая может быть основой для точных рекомендаций по лечению тревожных расстройств, ОКР и ПТСР. В большинстве случаев предпочтительно использование медикаментозного лечения в комбинации с таким нефармакологическим методом, как когнитивная поведенческая терапия, которая позволяет существенно улучшить качество жизни у пациентов с этими расстройствами.