

# СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

## CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
№ 4/2014

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

*Заслуженный деятель науки РФ, профессор*

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### EDITORIAL BOARD

**Аведисова А.С.** (Москва)  
**Александровский Ю.А.** (Москва)  
**Барденштейн Л.М.** (Москва)  
**Гаврилова С.И.** (Москва)  
**Гамкредидзе Ш.А.** (Тбилиси)  
**Гофман А.Г.** (Москва)  
**Звартау Э.Э.** (Санкт-Петербург)  
**Иванец Н.Н.** (Москва)  
**Иванов М.В.** (Санкт-Петербург)  
**Казаковцев Б.А.** (Москва)  
**Карпов А.С.** (Москва)  
**Кекелидзе З.И.** (Москва)  
**Краснов В.Н.** (Москва)  
**Малин Д.И.** (Москва)  
**Незнамов Г.Г.** (Москва)  
**Незнамов Н.Г.** (Санкт-Петербург)  
**Ретюнский К.Ю.** (Екатеринбург)  
**Сергеев И.И.** (Москва)  
**Смулевич А.Б.** (Москва)  
**Солдаткин В.А.** (Ростов-на-Дону)  
**Тиганов А.С.** (Москва)  
**Цукарзи Э.Э.** (Москва)

**Avedisova A.S.** (Moscow)  
**Alexandrovsky Y.A.** (Moscow)  
**Bardenstein L.M.** (Moscow)  
**Gavrilova S.I.** (Moscow)  
**Gamkrelidze Sh.A.** (Tbilisi)  
**Gofman A.G.** (Moscow)  
**Zvartau E.E.** (St. Petersburg)  
**Ivanets N.N.** (Moscow)  
**Ivanov M.V.** (St. Petersburg)  
**Kazakovtsev B.A.** (Moscow)  
**Karpov A.S.** (Moscow)  
**Kekelidze Z.I.** (Moscow)  
**Krasnov V.N.** (Moscow)  
**Malin D.I.** (Moscow)  
**Neznamov G.G.** (Moscow)  
**Neznamov N.G.** (St. Petersburg)  
**Retyunsky K.Y.** (Ekaterinburg)  
**Sergeev I.I.** (Moscow)  
**Smulevich A.B.** (Moscow)  
**Soldatkin V.A.** (Rostov-Don)  
**Tiganov A.S.** (Moscow)  
**Tsukarzi E.E.** (Moscow)

### 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.  
ISSN 2306-4137

Адрес для корреспонденции:

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

Сайт: [www.psypharma.ru](http://www.psypharma.ru)

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов.

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

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

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 10000 экз. Зак. №

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Предикторы восстановления социального  
функционирования при аффективных  
расстройствах

*Миринова Н.В., Ахапкин Р.В., Емелин К.Э.* ..... 2

## НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Проблемы и новые возможности  
дифференцированной терапии больных  
биполярным расстройством

*Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А.,  
Ладыженский М.Я.* ..... 8

Применение инъекционного пролонгированного  
рисперидона и пероральных антипсихотиков  
у пациентов с шизофренией: результаты  
12-месячного проспективного  
неинтервенционного исследования InORS  
(расширенный реферат)

*Шрайнер А., Свенссон А., Уапенаар Р., Шерубин П.,  
Принсет П., Серадзинова Л., Зинк М.* ..... 15

## ПСИХОТЕРАПИЯ

Методы коррекции нарушений  
социального познания при шизофрении

*Рычкова О.В.* ..... 25

## ПРАКТИКА

Парентеральная терапия бензодиазепиновыми  
транквилизаторами в психиатрической  
практике

*Цукарзи Э.Э.* ..... 32

# Предикторы восстановления социального функционирования при аффективных расстройствах

Миронова Н.В., Ахапкин Р.В., Емелин К.Э.

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

**РЕЗЮМЕ:** Настоящая публикация представляет собой обзор литературы, посвященный социальному функционированию пациентов с аффективными расстройствами как в период обострения, так и в ремиссии. Особое внимание уделено выявлению предикторов восстановления социального функционирования после перенесенного эпизода болезни. Выделены следующие основные факторы, влияющие на функциональное восстановление: отсутствие остаточной депрессивной симптоматики (прежде всего гипотимии), восстановление нейрокognитивных функций, личностные характеристики пациентов, социальное окружение и социальная поддержка, психотерапия и реабилитационные мероприятия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аффективные расстройства, депрессия, социальное функционирование, функциональное восстановление, когнитивные функции.

**КОНТАКТ:** nmiro@inbox.ru

Депрессия занимает одно из лидирующих мест среди причин нарушения социального функционирования (СФ) больных в результате частичной или полной утраты работоспособности, распада семейных и межличностных отношений, снижения повседневной активности, сужения круга интересов, ухудшения финансового положения [11, 60]. Показатели СФ, наряду с клиническими данными, все более активно рассматриваются в качестве диагностических критериев и мер эффективности лечения при депрессивных расстройствах [2, 6, 41]. В диагностических руководствах, начиная с МКБ-10 и DSM-IV, предлагается учитывать степень затруднения СФ при определении тяжести депрессивного эпизода. Некоторые психометрические шкалы для оценки выраженности депрессии, в частности широко используемая шкала Гамильтона (HDRS или HAM-D), содержат пункты, характеризующие социальную активность пациентов. В отношении целей психофармакотерапии все чаще используются понятия «функциональное восстановление», «функциональная ремиссия», определяемые как восстановление доболезненного уровня функционирования в различных социальных сферах (например, восстановление независимого проживания, профессионального статуса и др.) [1, 7, 10].

В то же время вопрос о наиболее подходящем способе определения степени нарушения СФ у пациентов с депрессивными расстройствами остается на сегодняшний день открытым, несмотря на наличие большого числа шкал оценки уровня социальной активности (GAF, SASS, SAS-SR, SAS-M, SF-36, Q-LES-Q, SOFAS и др.). С одной стороны, это может быть обусловлено многомерностью и многокомпонентностью СФ, затрудняющими разработку унифицированной методики, с другой – отсутствием консенсуса между исследователями в отношении тотальности или выборочности нарушений СФ при депрессивных расстройствах [33], с третьей – отсутствием прямых корреляций между редуциацией депрессивных симптомов в процессе терапии и восстановлением СФ, обнаруживаемым в ряде исследований [1, 33].

Очевидно, что наличие депрессивной симптоматики в остром периоде аффективного расстройства резко снижает СФ больных. Исследования, посвященные этому вопросу, показали, что депрессивные

расстройства вызывают значительно более выраженные нарушения СФ, чем другие хронические заболевания [43, 76, 84]. Депрессия связана с более высоким физическим и социальным дефицитом, низким качеством жизни, большим количеством прогулов и пропусков работы по болезни, более высокими затратами на лечение и худшим восприятием состояния здоровья по сравнению с другими хроническими соматическими заболеваниями [40, 84]. Отметим, что в указанных исследованиях пациентов с депрессивными расстройствами сравнивали с лицами, страдающими такими серьезными соматическими болезнями, как сахарный диабет, гипертония, ИБС, артрит и др.

Однако пациенты с аффективными расстройствами имеют в среднем более низкие показатели СФ и в период ремиссии [34, 44, 49, 57, 71]. E. Paykel и M. Weissman (1973) в результате 8-месячного периода наблюдения депрессивных больных продемонстрировали, что восстановление СФ происходит медленнее, чем симптоматическое улучшение, а в ряде случаев СФ полностью не восстанавливается [62]. В исследовании J. Mintz и соавт. (1992) показано, что работоспособность восстановилась у 74 % пациентов, у которых с помощью фармакотерапии были эффективно купированы симптомы депрессии, но восстановление в профессиональной сфере потребовало большего времени, чем редуцирование остаточной симптоматики [57]. W. Coryell и соавт. (1993), сравнивая функциональные исходы 150 пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) и униполярной депрессией, показали, что и у тех, и у других снизился уровень годовых доходов и профессиональный статус; значительное снижение почти во всех сферах СФ сохранялось даже после двухлетней ремиссии [29]. В 12-месячном исследовании Godard J. и соавт. (2012) больные униполярной и биполярной депрессией через год после перенесенного депрессивного эпизода несмотря на проведенное лечение все еще продолжали испытывать серьезные трудности в профессиональной сфере и в сфере отношений, а также нарушения когнитивного профиля [34]. Есть отдельные свидетельства о том, что больные БАР II испытывают большие проблемы в СФ в межприступный период, чем пациенты

с БАР I [66]. L.L. Judd и соавт. (2005), исследовавшие инвалидность при БАР, пришли к выводу, что депрессивные симптомы более значимы для социальной дезадаптации, чем маниакальные и гипоманиакальные соответствующего уровня, причем уже субсиндромальные депрессивные симптомы значительно влияют на функционирование, в то время как наличие субсиндромальных гипоманиакальных симптомов, наоборот, улучшает социальную адаптацию [47]. В то же время по другим данным [56] биполярная депрессия приводит к более значительному ухудшению психосоциального функционирования, чем униполярная. Больные с двойной депрессией (большие депрессивные эпизоды на фоне дистимии) имеют худшее СФ, чем пациенты, перенесшие депрессивный эпизод, или пациенты с дистимией [40].

Восстановление СФ при аффективных расстройствах представляется одной из важнейших, но в то же время наиболее трудно решаемых задач терапии, в связи с чем выявление факторов, опосредующих нарушения СФ у этой категории больных, является весьма актуальной проблемой и целью настоящего обзора.

Большинство авторов едины во мнении, что при аффективных расстройствах более всего на СФ в период ремиссии влияет наличие остаточной депрессивной симптоматики и степень ее выраженности [37, 47, 85, 88], причем не только у пациентов с униполярной депрессией, но и при БАР I и II [19, 24, 34, 48, 49, 85, 86]. По данным Т. Hellvin (2013), у пациентов с БАР ухудшение СФ в большей степени коррелирует с количеством и тяжестью депрессивных эпизодов в анамнезе, а также с более ранним началом заболевания [42].

С отсутствием восстановления доболезненно-го уровня функционирования связано наличие даже умеренно выраженных депрессивных симптомов (MADRS 7-14) [85]. Однако при этом есть указания на отсутствие полного соответствия между выраженностью симптомов в структуре ремиссии и уровнем функционирования пациентов [88]. В проведенном М. Zimmerman и соавт. исследовании (2006), с одной стороны, пациенты без остаточной симптоматики редко сообщали о нарушениях СФ, но с другой – у четверти пациентов из группы с остаточной депрессивной симптоматикой также наблюдался хороший уровень СФ; причем, несмотря на наличие симптоматики, половина этих больных рассматривала себя как вылечившихся от депрессии.

Среди других факторов, влияющих на СФ, приводят клинические особенности депрессивного синдрома.

По данным К.В. Захаровой (2008), в период ремиссии депрессивного расстройства самым неблагоприятным фактором в отношении уровня функционирования являлось наличие гипотимии в структуре остаточной симптоматики. В проведенном ею катмнестическом исследовании СФ наиболее полно восстановилось у пациентов, не имевших какой-либо остаточной симптоматики, худшие показатели были в группе ремиссий с сохраняющейся гипотимией, промежуточное значение имели пациенты с тревожной и астенической симптоматикой [6]. Гипотимия и ангедония более специфичны для депрессии, чем другие симптомы, например тревога [83]. Снижение мотивации, энергии и способности получать удо-

вольствие больше всего затрудняют активное приближение к вознаграждающим стимулам внешней среды и влияют на ухудшение функционирования у больных депрессивными расстройствами [72].

При исследовании влияния психологических параметров исследователи отмечают важность типа личности пациента [41, 50, 69, 70, 74], используемых им копинг-механизмов, типов приспособительного поведения. Пациенты с большим депрессивным расстройством и сопутствующим расстройством личности имеют худшие показатели СФ, чем пациенты без сопутствующего расстройства личности [12, 50, 69, 70, 74]. Более того, Н. Seivewright и соавт. (2004) указывают, что стойкая социальная дисфункция в данном случае может обуславливаться не терапевтическая резистентностью, а именно расстройством личности [70]. Люди с шизоидным и пограничным расстройствами личности чаще бывают одиноки и имеют более низкий уровень образования [50]. G. Ranjith и соавт. (2005), проанализировав выборку из 80 амбулаторных больных, страдающих депрессивным расстройством, пришли к выводу, что интроверсия стоит на втором месте после выраженности депрессивной симптоматики по негативному влиянию на СФ. Экстраверсия, напротив, вносит существенный вклад в сохранение уровня функционирования во время депрессии, в то время как влияние уровня невротизма (по шкале Айзенка) в данном исследовании оказалось незначимым [64]. Однако, по данным других исследователей, высокий уровень невротизма наряду с высокой добросовестностью, низким уровнем физической активности и сильным рабочим напряжением являлся значимым предиктором нетрудоспособности среди пациентов с большим депрессивным расстройством [81].

СФ у пациентов с аффективными расстройствами может различаться также в зависимости от демографических особенностей и внешних условий [13]. Сохранение широкой сети социальных связей и наличие социальной поддержки служат протективными факторами при наличии депрессивного расстройства [14]. В качестве факторов, неблагоприятно влияющих на восстановление СФ при большом депрессивном расстройстве, указываются пожилой возраст и наличие других сопутствующих психических расстройств [69], а в исследовании, проводимом при БАР, – низкий уровень образования и жизнь вне брака [34, 85].

C.D. Sherbourne и соавт. (1995), обобщив данные 604 депрессивных пациентов, пришли к выводу, что наилучшие показатели функционирования были у трудоустроенных пациентов, которые употребляли меньше алкоголя и имели активные копинг-стратегии. Больше клиническое улучшение наблюдалось у пациентов, которым оказывалось больше социальной поддержки, которые имели активные копинг-стратегии, были более активны физически и имели меньше сопутствующих хронических заболеваний [73].

Влияют ли преморбидные особенности на восстановление СФ после перенесенного депрессивного эпизода? Как уже отмечалось, некоторые личностные особенности сами по себе коррелируют с низкой социальной адаптацией настолько, что бывает трудно определить, вызвано ли снижение функционирования депрессией или расстройством личности.

Наличие определенных отклонений в преморбиде

описывается отечественными психиатрами как психопатологический диатез – клинически проявляемое состояние готовности индивидуума к развитию психического заболевания, свидетельство неустойчивости функциональных систем организма в латентной стадии заболевания. Результаты исследования, проведенного А.А. Чумаченко (2003), показали, что проявления диатеза, наблюдаемые в анамнезе больных шизофренией, обнаруживаются и в анамнезе больных аффективными психозами, причем в тех же типологических вариантах, что и при шизофрении, за исключением самой неблагоприятной константной формы с проявлениями тотальной дефицитарности, которая была обнаружена только у больных шизофренией [16]. По данным Ю.В. Мельниковой (2008), в группе больных с аффективными психозами прогностически значимой оказалась диссоциированность в виде сочетания противоположных личностных черт и парциальная дефицитарность в энергетической и эмоциональной сферах. Прогностическое значение психопатологического диатеза оказалось более значимым по сравнению с клиническими характеристиками заболевания, т. е. «проявления диатеза во многом определяли способность пациента формировать те или иные типы приспособительного поведения и особенности функционирования в различных социальных сферах» [8].

В зарубежных источниках в одних исследованиях [28, 87] в преморбиде людей, впоследствии заболевших биполярным аффективным расстройством, не было обнаружено каких-либо отклонений в показателях интеллекта (общие знания, вербальный интеллект, визуально-пространственные и механические способности), в отличие от больных, заболевших впоследствии тяжелой депрессией и шизофренией [87]; в других исследованиях такие отклонения были найдены [77].

В последнее время появилось много данных о нейрокогнитивных нарушениях при аффективных расстройствах. Поскольку при шизофрении нейрокогнитивный дефицит даже более значим для социальной адаптации больных, чем продуктивная и дефицитарная психопатологическая симптоматика [80], есть основания полагать, что при депрессивном расстройстве отклонения нейрокогнитивных функций также могут затруднять СФ, даже несмотря на их относительно малую выраженность. Когнитивные нарушения при аффективной патологии не проявляются в рамках обычной клинической беседы и могут быть обнаружены только с помощью специальных тестов, позволяющих целенаправленно исследовать отдельные функции: память, восприятие, способность планировать и использовать имеющийся опыт для решения новых задач [9].

Наличие нейрокогнитивного дефицита при депрессии подтверждено многими авторами [34–36, 52, 59, 63, 78, 79, 82, 86]. Было обнаружено нарушение целого ряда когнитивных функций, включая внимание / исполнительные функции, обучение и память [36, 52, 63]. По данным Царенко Д.М. (2012), когнитивные нарушения при тревожно-депрессивных расстройствах характеризуются сочетанием дефицита нейрокогнитивных функций (снижения внимания, памяти, психомоторной скорости, нарушения речевых процессов, оптико-пространственных функций, способности к целеполаганию и переработке информации), аффективно-когнитивных искажений (свя-

занных с аффектом, патологическими избирательностью, непоследовательностью и ограниченностью восприятия, мышления и памяти), а также несбалансированных метакогнитивных процессов (самоосознания, самооценки и саморегуляции когнитивных функций). Им также установлено, что тревога сопряжена с нарушениями внимания, приводящими к затруднению познавательной деятельности, тогда как депрессия в большей степени ассоциирована с нарушениями исполнительных функций, аффективно-когнитивными искажениями и метакогнитивными нарушениями [15].

Когнитивные нарушения при депрессии остаются и после завершения эпизода, несмотря на клиническое улучшение [38]. Нарушение способности выполнять задачи на внимание связано с частотой и продолжительностью депрессивных эпизодов. Степень когнитивных нарушений может быть связана как с тяжестью симптоматики во время острого эпизода депрессии, так и с кумулятивным эффектом повторных эпизодов [57]. Многие авторы отмечают наличие когнитивной дисфункции в период интермиссии у больных большим депрессивным расстройством [38, 39, 51] и БАР независимо от присутствия аффективных симптомов [20, 21, 58, 67]. В исследованиях, посвященных сравнению когнитивных функций у пациентов, принимающих антидепрессанты, с пациентами, не использующими антидепрессанты, не обнаруживается существенных различий в тестах нейрокогнитивной функции. Исключением является использование трициклических антидепрессантов, что обусловлено их седативным эффектом, антихолинергическими и антигистаминными свойствами [17, 23].

С.Т. Gualtieri и соавт. (2006) определили, что пациенты, у которых был положительный ответ на терапию современными антидепрессантами, показывали лучшие результаты при тестировании, чем нелеченные больные, но худшие, чем здоровые пациенты из группы контроля [36].

Исследования, посвященные изучению влияния когнитивного дефицита на СФ при аффективных расстройствах, в большинстве своем проведены у пациентов с БАР. Посвященных этой теме работ при униполярной депрессии недостаточно. Из последних можно отметить исследование J. Jaeger и соавт. (2006), в котором нейрокогнитивные показатели значимо предсказывали уровень функционирования через 6 месяцев и в котором подтвердилось, что постоянный нейрокогнитивный дефицит для некоторых людей, страдающих большим депрессивным расстройством, является важным фактором, затрудняющим функциональное восстановление [46]. В исследовании E. Biringier (2006) была найдена значимая связь между скоростью психомоторных реакций и ухудшением функционирования, оцениваемым по шкале GAF, у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. Тем не менее автор не исключает альтернативной интерпретации результатов, упоминая о том, что при некоторых личностных чертах (например, неуверенности) результаты могут быть похожи [23].

В большинстве исследований, посвященных изучению СФ при БАР, в которых одновременно оценивались и нейрокогнитивные функции, была обнаружена корреляция между их снижением и ухудшением СФ. Так, в исследовании J. Jaeger и соавт. (2007)

нейрокогнитивный дефицит являлся независимым от резидуальных депрессивных или маниакальных симптомов предиктором плохого функционального восстановления после госпитализации при БАР [45]. С.А. Derr и соавт. (2010) выявили корреляцию между депрессией, когнитивными нарушениями и нарушением СФ у амбулаторных пациентов с биполярным расстройством [32]. В исследовании С.М. Woplin и соавт. (2010) были отслежены 32 больных БАР I и II в течение четырех лет и получены данные о том, что наиболее значимыми предикторами возвращения к прежнему уровню СФ являются отсутствие остаточных субдепрессивных симптомов и сохранность нейрокогнитивных функций, в частности исполнительской функции и словесной памяти [24]. В исследовании В. Solé и соавт. (2012) 43 больных с БАР II в состоянии ремиссии (HAM-D  $\leq$  6 и YMRS  $\leq$  6) были сравнены с 42 здоровыми добровольцами из группы контроля. Результаты также показали значительное ухудшение нейрокогнитивных функций в группе пациентов, наибольшую значимость остаточных депрессивных симптомов и нейрокогнитивного ухудшения в качестве предикторов нарушения СФ [75].

Отметим, что в некоторых исследованиях статистической значимой связи между СФ и ухудшением нейрокогнитивных функций получить не удалось. Так, А.Р. Wingo и соавт. (2010) в исследовании, включавшем 65 пациентов БАР I и II в состоянии эутимии и с наличием остаточной депрессивной симптоматики, выявили, что пациенты, которые не смогли восстановить доболезненный уровень функционирования, показали статистически значимо худшие результаты в тестах словесной беглости, но при поправке на уровень остаточной симптоматики и уровень образования эти данные перестали быть статистически значимыми [85]. Е. Airaksinen и соавт. (2006) не удалось выявить улучшения когнитивных функций в течение трехлетнего наблюдения за больными, перенесшими депрессивный эпизод, хотя их СФ улучшилось [18].

Т. Hellvin и соавт. (2013) не обнаружили никакой связи между нейрокогнитивными функциями и СФ при первом маниакальном эпизоде [42], но длительное 15-летнее наблюдение пациентов с БАР I показало [27], что у них формируется дефицит внимания, словесной памяти и других когнитивных функций, причем ухудшение этих параметров связано с худшим восстановлением социальной роли, трудовой занятости и глобального функционирования в отдаленном периоде. Более тяжелое протекание болезни с большим числом госпитализаций являлось независимым предиктором профессионального ухудшения при БАР [27].

Таким образом, нарушения внимания, памяти и исполнительных функций у пациентов с аффективными расстройствами сохраняются и в состоянии эутимии. Стойкая когнитивная дисфункция часто мешает повседневной деятельности [32, 75, 78]. Улучшение нейрокогнитивных функций является предиктором хорошего восстановления функционирования [22, 85]. Лечение, направленное на восстановление когнитивных функций, может иметь потенциал для долгосрочного восстановления [22, 54, 85].

Что касается влияния антидепрессивной терапии на СФ больных с аффективными расстройствами, то, несмотря на имеющееся множество исследований по оценке эффективности и переносимости различ-

ных психофармакологических средств, прежде всего антидепрессантов, этот аспект остается малоизученным, так как в подавляющем большинстве работ основное внимание сосредоточено на клиническом улучшении, а не на функциональном восстановлении пациентов. Кроме того, значительно более поздние сдвиги СФ на фоне лечения по сравнению с наступлением терапевтического ответа и достижением симптоматической ремиссии предопределяют необходимость проведения весьма продолжительных исследований.

Дискуссионным является вопрос о возможности непосредственного воздействия антидепрессантов на биологические механизмы, обеспечивающие СФ, а не косвенного – через клиническое улучшение симптомов депрессии. Немногочисленные исследования этого вопроса показывают отрицательное влияние трициклических антидепрессантов (ТЦА) в результате антигистаминного, антихолинэргического и антиадренэргического механизмов действия. В отличие от них селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН) улучшают СФ, что связывают с их активирующим влиянием на норадренэргическую нейротрансмиссию, приводящим, по мнению исследователей, в том числе и к изменениям социального поведения пациентов [26]. Если это действительно так, то применение определенных антидепрессантов помогло бы добиться особых улучшений СФ у пациентов с депрессивными расстройствами.

Существуют также исследования, посвященные влиянию реабилитационных мероприятий на восстановление СФ. М.Ж. De Silva и соавт. (2013) в результате мета-анализа 21 исследования эффективности психосоциальных вмешательств у амбулаторных пациентов с депрессией и шизофренией в странах со средним и низким уровнем дохода пришли к выводу, что такие вмешательства эффективны для улучшения СФ больных депрессией [30]. Проведены исследования, доказывающие положительное влияние когнитивно-бихевиоральной [31, 55, 65] и психодинамической интерперсональной психотерапии [65] на восстановление СФ.

## Заключение

Показатели СФ приобретают все большую востребованность в качестве инструмента оценки функционального результата лечения. В клинической практике рекомендуется применять комплексный подход, включающий оценку СФ в дополнение к стандартной оценке симптомов. Процесс возвращения к доболезненному уровню функционирования даже у полностью выздоровевших пациентов занимает длительное время, значительно большее, чем требуется для редукции депрессивной симптоматики. На его скорость и качество влияют и личностные характеристики пациентов, и социальное окружение, и наличие или отсутствие реабилитационных мероприятий и психотерапии, но одним из наиболее значимых факторов для успешного СФ является отсутствие остаточной депрессивной симптоматики в состоянии ремиссии. Кроме того, в последних исследованиях подчеркивается важность восстановления нейрокогнитивных функций для достижения доболезненного уровня функционирования, причем

некоторые авторы ставят их в один ряд по значимости с депрессивными симптомами. Лечение остаточных симптомов депрессии и когнитивных нарушений может стать средством для улучшения профессионального и общего функционирования [31]. В свою очередь, восстановление СФ способствует редукции депрессивной симптоматики и улучшает качество жизни больных [25, 53]. Такие факторы, как тип лич-

ности, типы используемых пациентом копинг-стратегий и некоторые другие психологические параметры и особенности преморбида (психопатологический диатез), а также выраженный нейрокогнитивный дефицит являются факторами риска затруднений в социальной реадaptации после перенесенного депрессивного эпизода и должны учитываться при планировании программ реабилитации.

## Список литературы

1. Аведисова А.С. Ремиссия при терапии антидепрессантами: признак стабилизации состояния или признак снижения активности процесса? // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 33–37.
2. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. – М.: Медицина, 2000. – 301 с.
3. Захарова К.В. Качество и стойкость ремиссии при применении фармакотерапии у больных с депрессивными расстройствами: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2008.
4. Канаева Л.С. Ремиссии при непсихотических депрессивных расстройствах (комплексный анализ): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2013.
5. Кошкин К.А. Нарушения социально-психического функционирования больных с атипичными подтипами апатической депрессии // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9, № 7. – С. 50–54.
6. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.
7. Марута Н.А. Восстановление социального функционирования – основная цель терапии депрессии // НейроNEWS. – 2013. – № 8 [53]. – С. 16–19.
8. Мельникова Ю.В. Значение психопатологического диатеза для социальной адаптации больных эндогенными психическими заболеваниями: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008.
9. Морозова М.А., Бениашвили А.Г. Актуальные проблемы в развитии концепции психического дефекта при шизофрении // Психиатрия и психофармакология. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 4–12.
10. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А., Костюкова А.Б., Забелина И.Н. Валидизация стандартизированных клинико-функциональных критериев ремиссии при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 36–42.
11. Самойлова Д.Д. Медико-социологическое обоснование социализации больных при пограничных психических расстройствах: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2011.
12. Степанов И.Л., Горячева Е.К. Соотношение личностно-волевых особенностей, аффективного компонента и уровня социального функционирования больных депрессией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 12–15.
13. Степанов И.Л., Горячева Е.К. Гендерные особенности структуры депрессивного состояния и социального функционирования больных рекуррентным депрессивным и биполярным аффективным расстройствами // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 38–43.
14. Суровцева А.К. Клинико-психологическое исследование качества жизни больных депрессивными расстройствами: автореф. дисс. ... канд. психол. наук. – Томск, 2005.
15. Царенко Д.М. Клинико-психопатологические особенности когнитивных нарушений при расстройствах тревожно-депрессивного спектра: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2012.
16. Чумаченко А.А. Проявления психопатологического диатеза у больных эндогенными психическими расстройствами: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003.
17. Abas M., Sahakian B., Levy R. Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives // Psychol Med. – 1990. – Vol. 20. – P. 507–520.
18. Airaksinen E., Wahlén A., Larsson M., Forsell Y. Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population-based three-year follow-up // J Affect Disord. – 2006. – Vol. 96, No 1–2. – P. 107–110.
19. Altshuler L.L., Post R.M., Black D.O., Keck P.E., Nolen W.A., Frye M.A., Suppes T., Grunze H., Kupka R.W., Leverich G.S., McElroy S.L., Walden J., Mintz J. Subsyndromal depressive symptoms associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study // Journal of Clinical Psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – P. 1551–1560.
20. Arts B., Jabben N., Krabbendam L., van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives // Psychol Med. – 2008. – Vol. 38, No 6. – P. 771–785.
21. Bearden C.E., Hoffman K.M., Cannon T.D. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review // Bipolar Disord. – 2001. – Vol. 3, No 3. – P. 106–150.
22. Bearden C.E., Shih V.H., Green M.F., Gitlin M., Sokolski K.N., Levander E., Marusak S., Hammen C., Sugar C.A., Altshuler L.L. The impact of neurocognitive impairment on occupational recovery of clinically stable patients with bipolar disorder: a prospective study // Bipolar Disord. – 2011. – Vol. 13, No 4. – P. 323–333.
23. Biringer E. Clinical, epidemiological, and functional neuroimaging perspectives on the association between depression and neurocognitive function. – Norway, Bergen, 2006. – P. 52.
24. Bonnin C.M., Martínez-Arán A., Torrent C., Pacchiarotti I., Rosa A.R., Franco C., Murru A., Sanchez-Moreno J., Vieta E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study // J Affect Disord. – 2010. – Vol. 121, No 1–2. – P. 156–160.
25. Brenninkmeijer V., Houtman I., Blonk R. Depressed and absent from work: predicting prolonged depressive symptomatology among employees // Occup Med. (Lond). – 2008. – Vol. 58, No 4. – P. 295–301.
26. Briley M., Moret C. Improvement of social adaptation in depression with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2010. – Vol. 6. – P. 647–655.
27. Burdick K.E., Goldberg J.F., Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up // Acta Psychiatr Scand. – 2010. – Vol. 122, No 6. – P. 499–506.
28. Cannon M., Caspi A., Moffitt T.E., Harrington H., Taylor A., Murray R.M., Poulton R. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort // Arch Gen Psychiatry. – 2002. – Vol. 59, No 5. – P. 449–456.
29. Coryell W., Scheftner W., Keller M., Endicott J., Maser J., Klerman G.L. The enduring psychosocial consequences of mania and depression // Am J Psychiatry. – 1993. – Vol. 150, No 5. – P. 720–727.
30. De Silva M.J., Cooper S., Li H.L., Lund C., Patel V. Effect of psychosocial interventions on social functioning in depression and schizophrenia: meta-analysis // British Journal of Psychiatry. – 2013. – Vol. 202. – P. 253–260.
31. Deckersbach T., Nierenberg A.A., Kessler R., Lund H.G., Ametrano R.M., Sachs G., Rauch S.L., Dougherty D. Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: An open trial for employed patients with residual depressive symptoms // CNS Neuroscience & Therapeutics. – 2010. – Vol. 16, No 5. – P. 298–307.
32. Depp C.A., Mautsach B.T., Harvey P.D., Bowie C.R., Wolyniec P.S., Thornquist M.H., Luke J.R., McGrath J.A., Pulver A.E., Patterson T.L. Social competence and observed social functioning in bipolar disorder // Bipolar Disord. – 2010. – Vol. 12, No 8. – P. 843–850.
33. Furukawa T.A., Azuma H., Takeuchi H., Kitamura T., Takahashi K. 10-year course of social adjustment in major depression // International Journal of Social Psychiatry. – 2010. – Vol. 57 (5). – P. 501–508.
34. Godard J., Baruch P., Grondin S., Lafleur M.F. Psychosocial and neurocognitive functioning in unipolar and bipolar depression: a 12-month prospective study // Psychiatry Res. – 2012. – Vol. 196, No 1. – P. 145–153.
35. Godard J., Grondin S., Baruch P., Lafleur M.F. Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder // Psychiatry Res. – 2011. – Vol. 190, No 2–3. – P. 244–252.
36. Gualtieri C.T., Johnson L.G., Benedict K.B. Neurocognition in Depression: Patients on and Off Medication Versus Healthy Comparison // Subjects Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. – 2006. – Vol. 18. – P. 217–225.
37. Gupta M. Understanding treatment-resistant depression: the complicated relationships among neurocognition, symptoms, and functioning. // A thesis submitted to Department of Psychology in conformity with the requirements for the degree of Masters of Science. – Queen's University, Kingston, Canada, 2011. – 60 p.
38. Hammar Å., Årdal G. Verbal memory functioning in recurrent depression during partial remission and remission—Brief report // Front Psychol. – 2013. – Vol. 4. – P. 652.
39. Hammen C., Marks T., Mayol A., DeMayo R. Depressive self-schemas, life stress, and vulnerability to depression // J Abnorm Psychol. – 1985. – Vol. 94. – P. 308–319.
40. Hays R.D., Wells K.B., Sherbourne C.D., Rogers W., Spritzer K. Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illnesses // Arch Gen Psychiatry. – 1995. – Vol. 52. – P. 11–19.
41. Healy D., McMonagle T. The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression // J Psychopharmacol. – 1997. – Vol. 11, No 4 Suppl. – P. 25–31.
42. Helvin T., Sundet K., Aminoff S.R., Andreassen O.A., Melle I. Social functioning in first contact mania: clinical and neurocognitive correlates // Compr Psychiatry. 2013. – Vol. 54, No 5. – P. 432–438.
43. Hirschfeld R.M., Montgomery S.A., Keller M.B., Kasper S., Schatzberg A.F., Möller H.J., Healy D., Baldwin D., Humble M., Versiani M., Montenegro R., Bourgeois M. Social functioning in depression: a review // J Clin Psychiatry. – 2000. – Vol. 61, No 4. – P. 268–275.
44. Ishak W.W., Balayan K., Bresee C., Greenberg J.M., Fakhry H., Christensen S., Rapaort M.H. A descriptive analysis of quality of life using patient-reported measures in major depressive disorder in a naturalistic outpatient setting // Qual Life Res. – 2013. – Vol. 22, No 3. – P. 585–596.

45. Jaeger J, Berns S, Loftus S, Gonzalez C, Czobor P. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2007. – Vol. 9, No 1–2. – P. 93–102.
46. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder // *Psychiatry Res.* – 2006. – Vol. 29, No 145 (1). – P. 39–48.
47. Judd L.I., Akiskal H.S., Schettler P.J., Endicott J., Leon A.C., Solomon D.A., Coryell W., Maser J.D., Keller M.B. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study // *Arch Gen Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62, No 12. – P. 1322–1330.
48. Kauer-Sant'Anna M., Bond D.J., Lam R.W., Yatham L.N. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project // *Comprehensive Psychiatry.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1–8.
49. Kennedy N., Foy K., Sherazi R., McDonough M., McKeon P. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review // *Bipolar Disord.* – 2007. – Vol. 9, No 1–2. – P. 25–37.
50. Kool S., Dekker J., Duijens I., De Jonghe F., De Jong P., Schouws S. Personality disorders and social functioning in depressed patients // *Social Behavior and Personality.* – 1999. – Vol. 28, No 2. – P. 163–175.
51. Koschack J., Hoschel K., Irle E.J. Differential impairments of facial affect priming in subjects with acute or partially remitted major depressive episodes // *Nerv Ment Dis.* – 2003. – Vol. 191, No 3. – P. 175–181.
52. Landrø N.I., Stiles T.C., Sletvold H. Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression // *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* – 2001. – Vol. 14, No 4. – P. 233–240.
53. Lehman A.F. Instruments for measuring quality of life in mental illness // *Quality of life in mental disorders* / H. Katschnig, H. Freeman, N. Sartorius (Eds.). – Chichester, 1997. – 123 p.
54. Lin E.H., Von Korff M., Russo J., Katon W., Simon G.E., Unützer J., Bush T., Walker E., Ludman E. Can depression treatment in primary care reduce disability? A stepped care approach // *Arch Fam Med.* – 2000. – Vol. 9, No 10. – P. 1052–1058.
55. Matsunaga M., Okamoto Y., Suzuki S., Kinoshita A., Yoshimura S., Yoshino A., Kunitato Y., Yamawaki S. Psychosocial functioning in patients with treatment-resistant depression after group cognitive behavioral therapy // *BMC Psychiatry.* – 2010. doi:10.1186/1471-244X-10-22.
56. Mehta S., Mittal P.K., Swami M.K. Psychosocial Functioning in Depressive Patients: A Comparative Study between Major Depressive Disorder and Bipolar Affective Disorder // *Depress. Res. Treat.* – 2014. doi:10.1155/2014/302741.
57. Mintz J., Mintz L.I., Arruda M.J., Hwang S.S. Treatments of depression and the functional capacity to work // *Arch Gen Psychiatry.* – 1992. – Vol. 49, No 10. – P. 761–768.
58. Mur M., Portella M.J., Martínez-Arán A., Pifarré J., Vieta E.J. Clin Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit // *Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68, No 7. – P. 1078–1086.
59. Murphy F.C., Sahakian B.J., Rubinsztein J.S., Michael A., Rogers R.D., Robbins T.W., Paykel E.S. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression // *Psychol Med.* – 1999. – Vol. 29, No 6. – P. 1307–1321.
60. Murray C.J.L., Lopez A.D., Jamison D.T. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analyses and future directions // *Bulletin of the World Health Organization.* – 1994. – Vol. 72, No 36. – P. 495–508.
61. Ormel J., Oldehinkel A.J., Nolen W.A., Vollebergh W. Psychosocial disability before, during, and after a major depressive episode: a 3-wave population-based study of state, scar, and trait effects // *Arch Gen Psychiatry.* – 2004. – Vol. 61, No 4. – P. 387–392.
62. Paykel E., Weissman M. Social adjustment and depression: a longitudinal study // *Archives of General Psychiatry.* – 1973. – Vol. 28. – P. 659–663.
63. Porter R.J., Gallagher P., Thompson J.M., Young A.H. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder // *Br J Psychiatry.* – 2003. – Vol. 182. – P. 214–220.
64. Ranjith G., Farmer A., McGuffin P., Cleare A.J. Personality as a determinant of social functioning in depression // *Journal of Affective Disorders.* – 2005. – Vol. 84. – P. 73–76.
65. Renner F., Cuijpers P., Huibers M.J. The effect of psychotherapy for depression on improvements in social functioning: a meta-analysis // *Psychol Med.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1–14.
66. Robb J.C., Cooke R.G., Devins G.M., Young L.T., Joffe R.T. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder // *J Psychiatr Res.* – 1997. – Vol. 31, No 5. – P. 509–517.
67. Robinson L.J., Thompson J.M., Gallagher P., Goswami U., Young A.H., Ferrier I.N., Moore P.B. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder // *Journal of Affective Disorders.* – 2006. – Vol. 93, No 1–3. – P. 105–115.
68. Ryttsälä H.J., Melartin T.K., Leskelä U.S., Lestelä-Mielonen P.S., Sokero T.P., Isometsä E.T. Determinants of functional disability and social adjustment in major depressive disorder: a prospective study // *J Nerv Ment Dis.* – 2006. – Vol. 194, No 8. – P. 570–576.
69. Ryttsälä H.J., Melartin T.K., Leskelä U.S., Sokero T.P., Lestelä-Mielonen P.S., Isometsä E.T. Functional and work disability in major depressive disorder // *J. Nerv Ment Dis.* – 2005. – Vol. 193, No 3. – P. 189–195.
70. Seivewright H., Tyrer P., Johnson T. Persistent social dysfunction in anxious and depressed patients with personality disorder // *Acta Psychiatr Scand.* – 2004. – Vol. 109, No 2. – P. 104–109.
71. Serretti A., Cavallini M.C., Macciardi F., Namia C., Franchini L., Souery D., Lipp O., Bauwens F., Smeraldi E., Mendlewicz J. Social adjustment and self-esteem in remitted patients with mood disorders // *European Psychiatry.* – 1999. – Vol. 14. – P. 137–142.
72. Shelton R.S., Tomarken A.J. Can Recovery From Depression Be Achieved? // *Psychiatric Services.* – 2001. – Vol. 52, No 11. – P. 1469–1478.
73. Sherbourne C.D., Hays R.D., Wells K.B. Personal and psychosocial risk factors for physical and mental health outcomes and course of depression among depressed patients // *J Consult Clin Psychol.* – 1995. – Vol. 63, No 3. – P. 345–355.
74. Skodol A.E., Grilo C.M., Pagano M.E., Bender D.S., Gunderson J.G., Shea M.T., Yen S., Zanarini M.C., McElsham T.H. Effects of Personality Disorders on Functioning and Well-Being in Major Depressive Disorder // *J Psychiatr Pract.* – 2005. – Vol. 11, No 6. – P. 363–368.
75. Solé B., Bonnin C.M., Torrent C., Balanzá-Martínez V., Tabarés-Seisdedos R., Popovic D., Martínez-Arán A., Vieta E. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder // *Acta Psychiatr Scand.* – 2012. – Vol. 125, No 4. – P. 309–317.
76. Spitzer R.L., Kroenke K., Linzer M., Hahn S.R., Williams J.B., deGruy F.V., Brody D., Davies M. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders. Results from the PRIME-MD 1000 Study // *Jama.* – 1995. – Vol. 274, No 19. – P. 1511–1517.
77. Tiihonen J., Haukka J., Henriksson M., Cannon M., Kieseppä T., Laaksonen I., Sinivu J., Lönnqvist J. Premorbid Intellectual Functioning in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Results From a Cohort Study of Male Conscripts // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62. – P. 1904–1910.
78. Van Der Werf-Eldering M.J., Schouws S., Arts B., Jabben N. Cognitive dysfunction in bipolar disorder: determinants and functional outcome // *Tijdschr Psychiatr.* – 2012. – Vol. 54, No 8. – P. 709–718.
79. Veiel H.A. Preliminary Profile of Neuropsychological Deficits Associated with Major Depression // *J Clin Exp Neuropsychol.* – 1997. – Vol. 19, No 4. – P. 587–603.
80. Velligan D.I., Miller A.L. Cognitive dysfunction in schizophrenia and its importance for the clinical outcome: the role of atypical antipsychotics // *J Clin Psychiatr.* – 1999. – Vol. 60 (Suppl. 23). – P. 25–28.
81. Verboom C.E., Sentse M., Sijtsma J.J., Nolen W.A., Ormel J., Penninx B.W. Explaining heterogeneity in disability with major depressive disorder: effects of personal and environmental characteristics // *J Affect Disord.* – 2011. – Vol. 132, No 1–2. – P. 71–81.
82. Watkins P.C., Vache K., Verney S.P., Muller S., Mathews A.J. Unconscious mood-congruent memory bias in depression // *Abnorm Psychol.* – 1996. – Vol. 105, No 1. – P. 34–41.
83. Watson D., Weber K., Assenheimer J.S. et al. Testing a tripartite model: I. evaluating the convergent and discriminant validity of anxiety and depression symptom subscales // *J of Abnormal Psychology.* – 1995. – Vol. 1. – P. 3–14.
84. Wells K.B. et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study // *Jama.* – 1989. – Vol. 262. – P. 914–919.
85. Wingo A.P., Baldessarini R.J., Compton M.T., Harvey P.D. Correlates of recovery of social functioning in type I and II bipolar disorder patients // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 177, No 1–2. – P. 131–134.
86. Wingo A.P., Harvey P.D., Baldessarini R.J. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications // *Bipolar Disord.* – 2009. – Vol. 11, No 2. – P. 113–125.
87. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J., Gustavsson A., Svensson M., Jönsson B., Olesen J., Algulander C., Alonso J., Faravelli C., Fratiglioni L., Jennum P., Lieb R., Maercker A., van Os J., Preisig M., Salvador-Carulla L., Simon R., Steinhausen H.C. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2011. – Vol. 21, No 9. – P. 655–679.
88. Zimmerman M., McGlinchey J.B., Posternak M.A., Friedman M., Boerescu D., Atiullah N. Discordance between self-reported symptom severity and psychosocial functioning ratings in depressed outpatients: implications for how remission from depression should be defined // *Psychiatry Res.* – 2006. – Vol. 141, No 2. – P. 185–191.

## Predictors of restoring social functioning in affective disorders

Mironova N.V., Akhalkin R.V., Emelin K.E.

Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology

**SUMMARY.** This article provides a review of studies on the social functioning of patients with affective disorders in the periods of exacerbation and remission. Particular attention is paid to identifying predictors of social functioning recovery after suffering an episode of illness. The following main factors affecting the functional recovery: the absence of residual depressive symptoms (primarily hypomania), restoration of neurocognitive functions, personality characteristics of the patients, the social environment and social support, therapy and rehabilitation activities.

**KEY WORDS:** affective disorders, depression, social functioning, functional recovery, cognitive functions.

**CONTACTS:** 4ahapkin@gmail.com

# Проблемы и новые возможности дифференцированной терапии больных биполярным расстройством

Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Ладыженский М.Я.

Московский НИИ психиатрии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России

**РЕЗЮМЕ:** В статье рассмотрены современные возможности и проблемы лекарственной терапии биполярного аффективного расстройства с учетом дифференцированного подхода к выбору препарата в зависимости от особенностей течения заболевания (преобладающей полярности фаз и наличия психотической симптоматики), приведены данные о клинической эффективности нормотимиков и атипичных антипсихотиков на разных этапах терапии биполярного аффективного расстройства, дано описание свойств отдельных препаратов в аспекте преемственности терапии от купирования фазы до профилактики рецидивов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** биполярное аффективное расстройство, мания, депрессия, профилактика, рецидив, нормотимики, атипичные антипсихотики.

**КОНТАКТ:** ekostukova@gmail.com

Биполярное аффективное расстройство (БАР) в последние годы находится в центре пристального внимания всех специалистов, работающих в области психиатрии: исследователей, клиницистов, психологов, работников реабилитационного звена. Это связано с рядом причин, среди которых наиболее важными представляются низкая выявляемость этого заболевания, частые ошибки диагностики и многолетняя неадекватная терапия, приводящая к инвалидизации пациентов. Известно, что фармакогенный фактор оказывает большое влияние на течение заболевания. Это крайне важно как с точки зрения сохранения социальной адаптации, так и с точки зрения сокращения смертности этого наиболее «сохранного» в психиатрической практике контингента больных.

В России, несмотря на наличие в аптечной сети всех необходимых для лечения БАР препаратов, заболевание плохо диагностируется и, как следствие, адекватная помощь пациенту не оказывается. Доля диагнозов всей группы аффективной патологии в России начтожно мала и относится к доле диагнозов «шизофрения» как 1:100, что совершенно не соответствует данным зарубежных генетико-эпидемиологических исследований, в соответствии с которыми соотношение этих заболеваний составляет 2:1 [8]. Современные эпидемиологические данные о распространенности БАР в России отсутствуют, а по результатам единичных исследований, проведенных в 80-х годах прошлого века [1, 4, 21], она распространена приблизительно в 100 раз меньше, чем по зарубежным данным о распространенности заболевания [26, 44, 57, 58, 76, 92]. Согласно результатам российских исследований последних лет, среди больных, наблюдающихся с диагнозом «рекуррентное депрессивное расстройство» (РДР), доля пациентов с БАР составляет 40,8 % [19, 61], а среди пациентов с диагнозом «шизофрения, или шизоаффективное расстройство» – 40,3 % [20]. Несомненно, частота ошибок диагностики обусловлена степенью информированности практических врачей о подходах к выявлению данного заболевания. Однако, когда речь идет о БАР, играет роль и несовершенство современных критериев его диагностики. Ошибки при диагностике БАР также во многом связаны с клиническим течением этого заболевания, а именно с тем, что на протяжении жизни пациента оно проявляется

различными симптомокомплексами: мания, депрессия, смешанные состояния, интермисии, коморбидные расстройства. Кроме того, к основной характерной для БАР аффективной симптоматике часто присоединяются психотические симптомы, которые (особенно в период мании) в сочетании с психомоторным возбуждением затрудняют распознавание аффективно-бредовой структуры синдрома и ведут к ошибочному диагнозу «шизофрения». Большое значение имеет также тот факт, что у больных с повторными эпизодами депрессии врачами часто не выявляются гипоманиакальные состояния, имевшие место в анамнезе. Это приводит к ошибочной диагностике рекуррентного депрессивного расстройства. Такие ошибки диагностики ведут к назначению больным неадекватной терапии на многие годы. По данным разных зарубежных авторов, до установления правильного диагноза БАР проходит 10 лет [53], в российских исследованиях этот срок больше и составляет 15 лет [19, 20]. Отсутствие нормотимической терапии на протяжении этих лет, длительное назначение антидепрессантов или классических нейрелептиков не только утяжеляют течение самого заболевания, вызывая учащение фаз или их затягивание, но и инвалидизируют пациентов в результате развития побочных эффектов терапии, в частности экстрапирамидной симптоматики при лечении классическими нейрелептиками.

В то же время своевременная диагностика и правильно подобранная терапия позволяют существенно нивелировать проявления болезни, сократить частоту и тяжесть фаз, удлинить ремиссии, уменьшить частоту и сроки госпитализаций. По данным разных авторов, длительная традиционная терапия карбонатом лития или нормотимиками-антиконвульсантами сокращает длительность периодов болезни в среднем на 40–50 % [2, 5–8, 10, 12–17]. Психобразовательные мероприятия, проводимые на фоне фармакотерапии, позволяют обучить пациента регистрировать ранние проявления рецидива и своевременно обращаться за медицинской помощью, что позволяет купировать обострения амбулаторно, возможно, даже без утраты в эти периоды трудоспособности. Таким образом, если и не удастся полностью прекратить фазообразование, в значительном числе случаев адекватная терапия с использованием



препаратов нормотимического действия позволяет перевести заболевание на амбулаторный уровень, сократить число госпитализаций и, таким образом, существенно уменьшить ущерб социальной адаптации пациента, вызванный очередным обострением болезни, а также сократить связанные с заболеванием финансовые расходы, которые несет и семья пациента, и общество в целом. Поскольку все нормотимики затрагивают большинство нейромедиаторных систем, что может негативно отражаться на деятельности тех или иных систем организма, крайне важно использовать минимальное число лекарственных препаратов в одной терапевтической схеме, а в идеальном случае, при возможности, – стремиться к монотерапии. В то же время исследования показывают, что число препаратов, назначаемых одновременно пациентам БАР, составляет в среднем около трех, что является скорее правилом, чем исключением [92], и противоречит рекомендациям, разработанным в соответствии с принципами доказательной медицины [62, 63].

В условиях такой терапии особое значение приобретает возможность быстрого и безопасного купирования обострений, которое может проводиться не только в стационаре, но и амбулаторно. Идеальной является ситуация, когда увеличение дозировок профилактического препарата позволяет купировать симптоматику обострения. Однако, как известно, традиционно применяемые нормотимики имеют определенную избирательность купирующего действия в отношении маниакальной и депрессивной симптоматики. Их возможности купирования фаз ограничиваются необходимостью титрации дозировок, которая увеличивает длительность купирующей терапии. При этом ни один из них не обладает антипсихотическим действием и не может быть использован в качестве монотерапии при купировании аффективных фаз с психотической симптоматикой. Эти проблемы определяют важность внедрения в практику терапии БАР новых препаратов, обладающих поливалентным действием, т. е. способностью не только предотвращать, но и купировать острые аффективные фазы разного полюса, а также эффективно воздействовать на психотическую симптоматику в их структуре. В связи с этим исследование возможностей атипичных антипсихотиков (ААП) при лечении БАР представляется весьма актуальным.

Фармакологические свойства ААП позволяют теоретически обосновать возможность их использования при БАР. Так, данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показывают нарушения мозговой функции в области базальных ганглиев, префронтальной коры и лобных долей в периоды клинических проявлений мании и депрессии [80]. Последние ПЭТ-исследования показали, что восстановление плотности и чувствительности серотониновых рецепторов головного мозга клинически определяет купирующий и профилактический эффекты в отношении депрессивных симптомов [60, 94]. Существуют также доказательства наличия антиманиакального эффекта у препаратов, селективно блокирующих D2-дофаминовые рецепторы, в частности у пимозиды [11]. Современные ПЭТ-исследования показали, что уменьшение дофаминовой нейротрансмиссии при лечении вальпроатом связано с редукцией маниакальной симптоматики [95]. Известно, что 5HT2-рецепторы

оказывают ингибирующее действие на высвобождение дофамина, поэтому блокада 5HT2-рецепторов атипичным антипсихотиком приводит к повышению высвобождения дофамина в различных областях головного мозга. Увеличение содержания дофамина во фронтальной коре может помочь при купировании депрессивных симптомов, в то время как увеличение содержания дофамина в лимбической области может привести к усилению маниакальной симптоматики, если не заблокировать D2-рецепторы, как это происходит в случае применения ААП [3]. Таким образом, антидепрессивный и антиманиакальный эффекты ААП отчасти объясняются особенностями их фармакологического действия.

Результаты имеющихся к настоящему времени исследований позволяют индивидуализировать выбор нормотимика в зависимости от характера течения заболевания (преобладающая полярность фаз, наличие психотической симптоматики) у данного конкретного пациента.

Имеющиеся исследования и многолетний опыт клинического использования карбоната лития и вальпроата натрия показывают, что их профилактический эффект в большей степени адресуется к маниакальным фазам по сравнению с депрессивными [5, 6, 10, 13–18, 29, 30, 35, 41, 68 и др.]. Это означает, что они являются препаратами первого выбора при лечении больных с преобладанием маниакальных фаз в течение заболевания. Оба препарата обладают отчетливым антиманиакальным эффектом. При этом купирующее антиманиакальное действие этих препаратов имеет ряд недостатков [11, 29, 30, 32, 54, 67 и др.] Так, недостатками лития при купирующей терапии маниакальных состояний являются: отсутствие седативного эффекта, позволяющего купировать психомоторное возбуждение; риск развития токсических реакций, побочных эффектов и осложнений; необходимость постепенной титрации дозировки под контролем концентрации препарата в крови, что бывает затруднительно и при амбулаторной терапии, и в условиях стационара в случае развернутого маниакального синдрома с характерным снижением комплаентности больного. Антиманиакальное купирующее действие вальпроата натрия сопряжено с необходимостью применения методики «быстрого насыщения», которая предполагает использование высокой начальной терапевтической дозировки и последующего быстрого ее наращивания, которая часто затруднена развитием нежелательных явлений терапии, прежде всего тошноты и рвоты, препятствующих дальнейшему использованию адекватных доз препарата.

Купирующее антидепрессивное действие карбоната лития и вальпроата натрия не столь очевидно. Антидепрессивное действие лития развивается значительно медленнее, чем антиманиакальное. При назначении лития в период депрессивной фазы для достижения отчетливого клинического эффекта требуется в среднем 6–8 недель, поэтому монотерапия литием в остром периоде депрессивной фазы в большинстве случаев оказывается недостаточной. Контролируемые исследования эффективности вальпроата при биполярной депрессии ограничены, клинически он представляется менее эффективным при лечении депрессии по сравнению с манией [22, 54 и др.].

Профилактический эффект двух других традиционно используемых нормотимиков – карбамазепина и ламотриджина – адресуется в большей степени к депрессивным фазам, чем к маниакальным, что определяет их как препараты первого выбора для больных с преобладанием в течение заболевания депрессий [2, 5–8, 10, 12, 13, 15, 27, 28, 31, 65, 79, 91, 96 и др.]. Однако купирующее антидепрессивное и антиманиакальное действие этих препаратов не доказано плацебо-контролируемыми исследованиями [52, 65, 81, 96 и др.], хотя купирующее действие ламотриджина в отношении симптоматики депрессивной фазы имеет большую доказательную базу по сравнению с другими нормотимиками. Купирующим эффектом в отношении симптоматики маниакальной фазы он не обладает [78]. Эффективность карбамазепина при купировании маниакальных состояний существенно уступает эффективности лития, а его антидепрессивное действие выражено в меньшей степени, чем антиманиакальное [15, 16, 17 и др.].

Таким образом, монотерапия традиционно используемыми нормотимиками может обеспечить профилактику аффективных фаз обоих полюсов и купирование острых маниакальных состояний (литий, вальпроат натрия). Однако в случае развития депрессий или психотической симптоматики в структуре фазы возникает необходимость дополнительного использования антипсихотиков или антидепрессантов.

Известно, что применение антидепрессантов при купировании биполярной депрессии связано с высоким риском инверсии фазы, т. е. развитием гипоманиакального или маниакального состояния [17, 22, 66 и др.]. Фармакогенная инверсия фазы считается неблагоприятным фактором, утяжеляющим общее течение БАР. По современным представлениям число предшествующих эпизодов может быть связано с большим риском последующих обострений [17, 42, 70, 71], т. е. «фаза провоцирует фазу». Особенно это касается трициклических антидепрессантов, которые провоцируют инверсию фазы при БАР в 11–74 % случаев [45, 68, 69]. При этом частота инверсий имеет дозозависимый характер и тем выше, чем выше уровень применяемых дозировок.

Применение антипсихотиков при наличии психотической симптоматики в структуре аффективного эпизода неизбежно. Особенно часто эта необходимость возникает при развитии маниакальных состояний, так как приблизительно в 50 % случаев они сопровождаются бредовой симптоматикой и в 15 % случаев – галлюцинаторной [45]. Назначение больным БАР мощных классических нейролептиков само по себе способствует развитию затяжных состояний с нивелированием аффективного радикала и формированием застывшей, не подвергающейся трансформации маниакально-бредовой структуры или вызывает инверсию аффекта с затяжными адинамическими депрессиями. Кроме того, показано, что больные БАР более чувствительны к развитию экстрапирамидных побочных эффектов классических нейролептиков [17, 25, 46]. Экстрапирамидная симптоматика, вызванная применением классических нейролептиков у больных БАР, часто является основной причиной их инвалидизации.

Все большее число доказательных исследований демонстрирует наличие у ААП нормотимических свойств [9]. Их способность купировать актуальную маниакальную и психотическую симптоматику и хо-

рошая (в отличие от классических нейролептиков) переносимость открывают широкую перспективу использования этой группы препаратов при длительной профилактической терапии, поскольку не менее чем у половины больных БАР I типа на разных этапах заболевания обнаруживается психотическая симптоматика [53].

Профилактический эффект в отношении рецидивов маниакальных фаз изучался в рандомизированных клинических исследованиях для большинства ААП. Доказательная база оказалась достаточной для регистрации оланзапина и арипипразола в качестве средств профилактики рецидивов маниакальных фаз после успешного купирования индексного эпизода мании при БАР, но не в отношении профилактики депрессий [9, 37, 40, 50, 51, 73]. Профилактическое действие кветиапина оказалось более широким. Его эффективность доказана как для профилактики маний, так и для профилактики депрессий независимо от индексного эпизода [64, 81, 82, 89, 90], и кветиапин замедленного высвобождения разрешен к медицинскому применению по этим показаниям, в том числе и в нашей стране. Кроме того, плацебо-контролируемые исследования показали его эффективность при быстроциклическом течении БАР [88].

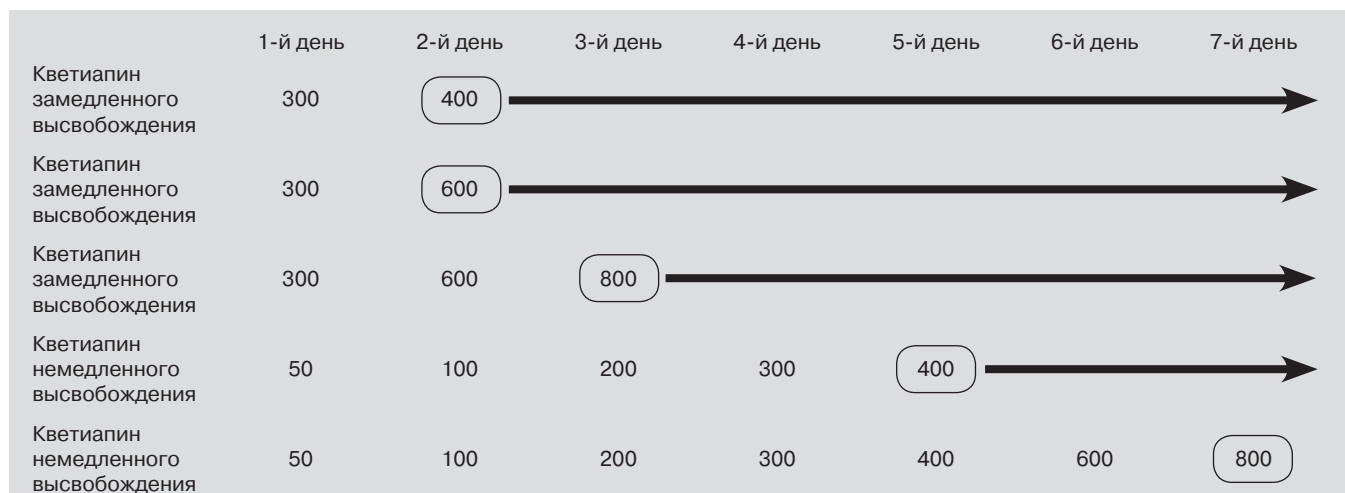
Таким образом, в настоящий момент имеется значительный арсенал средств (включающий как традиционно применяемые нормотимики, так и ААП) для дифференцированного подхода к выбору препарата с учетом особенностей течения заболевания и соматоневрологического статуса пациента. Тщательная оценка анамнеза заболевания, как правило, позволяет выявить наиболее дезадаптирующие (более длительные, более тяжелые или сопровождающиеся развитием психотической симптоматики) фазы. Также, учитывая длительный (практически пожизненный) период проведения профилактической терапии, представляется очень важной возможность выбора из этого арсенала средства, которое в наименьшей степени вызывает у пациента физический дискомфорт и не ухудшает его соматическое состояние. Это позволяет не только проводить безопасную терапию, но и повышает комплаентность, так как в периоды ремиссий пациенты, особенно трудоспособные, часто отказываются от препаратов, нарушающих их самочувствие и работоспособность.

Возможность купирования острой аффективной или аффективно-бредовой симптоматики ААП активно изучается. При купировании маниакальных состояний ААП в настоящее время уже широко используются, а результаты значительного числа проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, а также менее сложных по дизайну открытых клинических исследований доказали эффективность каждого из ААП (клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина, zipрасидона, арипипразола и азнапина). Все они разрешены к медицинскому применению в качестве средств купирующей терапии маниакальных состояний. Применение ААП позволяет решить три основные задачи, стоящие перед врачом при проведении такой терапии: 1) достижение собственно антиманиакального эффекта; 2) контроль психомоторного возбуждения; 3) купирование психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики [24].

Возможности широкого использования ААП при купировании маниакальных состояний обусловле-

ны не только их эффективностью, хорошей переносимостью и наличием нормотимических свойств, но и наличием лекарственных форм, облегчающих проведение терапии у пациентов с психомоторным возбуждением и отказом от лечения, что характерно для мании. Так, оланзапин имеет инъекционную лекарственную форму и сублингвальную таблетированную форму для рассасывания. Кветиапин имеет лекарственную форму немедленного высвобождения и замедленного высвобождения (последняя зарегистрирована в России под названием «Сероквель Пролонг»). Кветиапин немедленного высвобождения и Сероквель Пролонг имеют различную фармакокинетику, но обладают одинаковой биодоступностью. Время достижения пиковой концентрации в плазме крови для кветиапина замедленного высвобождения больше (5 ч), чем для кветиапина немедленного высвобождения (2 ч), но первый обеспечивает более длительное время сохранения высокой концентрации препарата в плазме крови, что позволяет поддерживать его терапевтическую концентрацию при менее частом приеме (1 раз в день) [43]. Это обеспечивает пациентам и лечащим врачам более удобный режим дозирования и повышает комплаенс [75]. Кроме того, в исследованиях было установлено, что при примене-

нии кветиапина немедленного высвобождения (дважды в день) и замедленного высвобождения (один раз в день) в дозировке 300, 600 и 800 мг/сут отмечалась схожая занятость центральных D2-рецепторов, которые играют ключевую роль в нейробиологической основе развития психотической симптоматики и мании. Клиническое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало его эффективность в дозах 400–800 мг/сут один раз в день при купировании мании уже на 4-й день ( $p < 0,001$ ), с сохранением статистически значимой разницы по сравнению с плацебо в течение трех недель исследования [64]. В клинической практике преимущество кветиапина замедленного высвобождения перед обычным кветиапином заключается в возможности с его помощью достигать терапевтической дозы за более короткий отрезок времени, что особенно важно при купировании маниакальных состояний. В объединенном анализе различных режимов титрации кветиапина и кветиапина замедленного высвобождения (см. рисунок) принципиальных различий в переносимости не было [48, 49, 59] (см. таблицу). В группе кветиапина при достижении дозы 400 мг/сут на 5-й день терапии относительно реже наблюдалась седация по сравнению с группой, применявшей кветиапин замедленного



**Рисунок.** Режимы дозирования в исследованиях кветиапина

\* Кветиапин замедленного высвобождения назначался один раз на ночь и плацебо один раз утром; кветиапин немедленного высвобождения назначался дважды в сутки, утром и вечером.

**Таблица.** Сравнение переносимости кветиапина немедленного и замедленного высвобождения на первой неделе терапии [59]

Препарат Число больных Нежелательные явления* (n/%)	Плацебо	Кветиапин замедленного высвобождения				Кветиапин		
	n = 235	400 мг n = 227	600 мг n = 218	800 мг n = 234	Всего n = 679	400 мг n = 123	800 мг n = 115	Всего n = 238
Общее количество	75 (31,9)	96 (42,3)	109 (50,0)	87 (37,2)	292 (43,0)	35 (28,5)	65 (56,5)	100 (42,0)
Сонливость	3 (1,3)	22 (9,7)	16 (7,3)	23 (9,8)	61 (9,0)	9 (7,3)	12 (10,4)	21 (8,8)
Седация	8 (3,4)	22 (9,7)	16 (7,3)	12 (5,1)	50 (7,4)	1 (0,8)	21 (18,3)	22 (9,2)
Сухость во рту	2 (0,9)	18 (7,9)	14 (6,4)	14 (6,0)	46 (6,8)	2 (1,6)	13 (11,3)	15 (6,3)
Головокружение	6 (2,6)	12 (5,3)	16 (7,3)	12 (5,1)	40 (5,9)	5 (4,1)	5 (4,3)	10 (4,2)

\*Основные побочные эффекты, отмеченные у 5 % и более пациентов, проявляющиеся в первую неделю терапии.

высвобождения, аналогичная доза которого назначалась на 2-й день терапии. Эти различия сглаживались при использовании дозы 800 мг/сут, хотя в группе кветиапина замедленного высвобождения эта доза достигалась раньше (на 3-й день терапии), чем в группе обычного кветиапина (на 7-й день терапии). Применение кветиапина замедленного высвобождения в дозировках 600 и 800 мг/сут не сопровождалось увеличением количества нежелательных явлений по сравнению с приемом 400 мг/сут.

Преимущества ААП перед классическими нейрореплетиками в лечении БАР заключаются не только в возможности эффективного купирования маниакальной симптоматики при более высокой переносимости, но и в потенциальной возможности предотвращения инверсии фазы [56]. Это подтверждается результатами российского открытого рандомизированного шестинедельного, сравнительного исследования [23], включавшего 129 пациентов с умеренно выраженной и тяжелой маниакальной симптоматикой в рамках шизоаффективного и биполярного расстройств. В этом исследовании сравнивалась эффективность монотерапии рисперидона (средняя доза 5,3±0,9 мг/сут), оланзапина (16,7±6,3 мг/сут), кветиапина (638,1±135,9) мг/сут, зипрасидона (133±16,3 мг/сут), галоперидола (22,3±5,9 мг/сут), комбинированной терапии галоперидолом и литием (20,2±5,9 мг/сут и 733,3±123,8 мг/сут) течение шести недель. Во всех терапевтических группах наблюдалась выраженная статистическая достоверная редукция симптоматики по шкале YMRS по сравнению с фоном ( $p < 0,001$ ). Число больных, достигших критериев ремиссии, было наименьшим в группе галоперидола – 13,6 %, в группе кветиапина – 57,1 %, галоперидола и лития – 52,4 %, оланзапина – 52,2 %, рисперидона – 41 %, зипрасидона – 40 %. В группе монотерапии галоперидолом в отличие от других групп обнаруживалось депрессогенное действие. У двух пациентов в этой терапевтической группе была отмечена инверсия фазы, а при оценке по шкале тяжести депрессивной симптоматики Монтгомери – Асберг средний балл в группе галоперидола увеличился на 9 % к 6-й неделе терапии.

ААП (как группа) более эффективны по сравнению с нормотимиками при купировании мании, а по сравнению с галоперидолом оланзапин, кветиапин и рисперидон реже приводят к отказам пациентов от лечения [38].

Таким образом, выбор препаратов, позволяющих эффективно и безопасно проводить купирующую терапию маниакальных состояний, достаточно велик. При этом важно уже на этапе купирующей терапии использовать тот препарат, который предполагается применять в последующем периоде профилактики, и опираться на принципы дифференцированного подхода к выбору лекарственного средства в зависимости от особенностей клинической картины мании, ее тяжести и соматоневрологического статуса пациента [18].

Гораздо сложнее обстоит дело с препаратами для купирования депрессивной симптоматики при БАР. Мета-анализ эффективности ААП при биполярной депрессии показывает, что из всей этой группы только кветиапин и оланзапин эффективны при купировании биполярной депрессии. При этом оба препарата демонстрируют быстрое развитие эффекта уже с первой недели терапии [40].

Оланзапин разрешен к медицинскому применению для купирования биполярной депрессии только в комбинации с флуоксетином. В исследовании [86] было показано, что оланзапин эффективнее плацебо при купировании депрессии у больных БАР I типа, однако наилучшие результаты были получены при использовании комбинации оланзапина с флуоксетином. Частота инверсии фазы и развития маниакальных состояний в этих группах не различалась. В другом исследовании [33] комбинация оланзапина с флуоксетином оказалась несколько эффективнее ламотриджина, хотя различия в показателях эффективности между группами не были статистически значимыми (68,8 против 59,7 %). Добавление оланзапина к литию также может повысить эффективность терапии [85, 87] и уменьшить выраженность суицидального поведения [47].

Единственным препаратом, разрешенным к медицинскому применению в виде монотерапии при купировании биполярной депрессии, является кветиапин. Его эффективность в качестве препарата монотерапии доказана широкомасштабными исследованиями, результаты которых были воспроизводимыми, а также данными мета-анализа. Возможность использования кветиапина изучалась в четырех исследованиях: BOLDER I [36], BOLDER II [84], EMBOLDEN I [97] и EMBOLDEN II [55]. В пятом исследовании, также имевшем позитивные результаты, использовался кветиапин замедленного высвобождения [82]. Он вызывал значительно меньше седации в первые 1–3 ч после приема очередной дозы, а его переносимость в целом в период наращивания дозировок была сопоставимой с переносимостью обычного кветиапина [72].

Первое исследование показало, что монотерапия кветиапином в дозах 300 и 600 мг/сут была значительно более эффективной, чем применение плацебо. Второе исследование подтвердило эффективность кветиапина при БАР I и БАР II. Во всех исследованиях кветиапин оказывал выраженное действие на ключевые симптомы депрессии. Частота инверсий в манию была незначительной и сопоставимой с частотой в группе плацебо (2,2 и 3,9 соответственно). Аналогичные результаты были получены в исследованиях EMBOLDEN, в которых препараты сравнения – литий и пароксетин – не продемонстрировали своей эффективности. Мета-анализ [40] подтвердил роль кветиапина в терапии биполярной депрессии, а другой мета-анализ, проведенный в работе [34], показал, что кветиапин эффективен не только в отношении ключевых симптомов биполярной депрессии, но и в отношении симптоматики тревоги в ее структуре. При этом успех терапии зависит от использования адекватных дозировок препарата в зависимости от клинической задачи. При купировании депрессии рекомендуемая суточная доза – 300 мг, при купировании мании – 600 мг, при профилактике рецидивов – 300–800 мг.

Таким образом, анализ возможностей различных препаратов при лечении БАР показывает, что на современном этапе терапия может проводиться дифференцированно с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания. Спектр клинического действия атипичных антипсихотиков по сравнению с препаратами других групп в наибольшей степени отвечает требованиям, предъявляемым к «идеальному» лекарственному средству для лечения БАР, которое способно

подавлять развитие симптоматики обоих полюсов, не вызывает инверсии фазы, обладает купирующим действием при мании или депрессии и антипсихотической эффективностью. В их ряду наибольшую перспективу для возможностей монотерапии БАР открывает кветиапин, который является единственным препаратом с доказанной эффективностью на всех лечебных этапах, т. е. при купировании маний и депрессий, в том

числе сопровождающихся психотической симптоматикой, и при профилактике рецидивов. В то же время очевидно, что только многолетний опыт практического использования, который для традиционных нормотимиков исчисляется десятилетиями, и накопление данных об особенностях действия и переносимости при длительном непрерывном приеме позволяют уточнить место каждого из ААП в терапии БАР.

## Список литературы

- Беляев Б.С. Клиническая дифференциация и систематика эндогенных аффективных психозов // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1991. – Т. 91, № 1. – С. 51–55.
- Вовин Р.Я., Дигилов А.Г., Скорик А.И. Профилактическое лечение аффективных психозов финлепсином // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1984. – № 8. – С. 1226–1230.
- Карлссон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Тейлор и Франсис, 2004. – 167 с.
- Корнетов Н.А. Депрессивные расстройства – диагностические «невидимки» в психиатрической и общей медицинской практике // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. – Т. 9, вып. 3. – С. 85–90.
- Костюкова Е.Г. Карбамазепин как средство профилактики аффективных и шизоаффективных психозов: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1989.
- Костюкова Е.Г. Сравнительные особенности профилактического действия карбамазепина и карбоната лития при аффективных и шизоаффективных психозах // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1989. – Т. 88, вып. 12.
- Костюкова Е.Г., Раюшкин В.А., Ушаков Ю.В. Профилактика рецидивов аффективного и шизоаффективного психоза с помощью карбамазепина: метод, рекомендации. – М., 1991.
- Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная диагностика и терапия биполярного аффективного расстройства: от доказательных научных исследований к клинической практике // Биологические методы терапии психических расстройств (Доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 491–528.
- Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Обзор рандомизированных контролируемых исследований атипичных антипсихотиков при длительной противорецидивной терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 2–11.
- Кузавкова М.В. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности нормотимиков при вторичной профилактике фазнопротекающих эндогенных психозов: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
- Мосолов С.Н. Дифференцированная терапия маниакальных, маниакально-бредовых и маниакально-гемифренильных состояний при эндогенных психозах: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1983. – 21 с.
- Мосолов С.Н. Обрыв континуального течения аффективных колебаний с помощью карбамазепина и вальпроата натрия у резистентных к лечению солями лития больных эндогенными психозами // Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза и терапии депрессий. – М., 1986. – С. 75–80.
- Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина и вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазноротекающих эндогенных психозах [сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития] // Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике / Под ред. А.М. Вейна, С.Н. Мосолова. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994. – С. 72–128.
- Мосолов С.Н., Вейн А.М. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994.
- Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток. – 1996. – 374 с.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное Аффективное Расстройство. Диагностика и терапия. – М: Медпресс-информ, 2008. – С. 383.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушколова А.В. и др. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 31–39.
- Мосолов С.Н., Ушколова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – Вып. 2. – С. 2–14.
- Мосолов С.Н., Шафаренко А.А., Ушколова А.В., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – Вып. 3. – С. 2–8.
- Паничева Е.В. Популяционное исследование периодических эндогенных психозов (демографические данные и сравнительная характеристика течения) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1982. – Т. 82, № 4. – С. 557–564.
- Ушколова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Проблемы диагностики и терапии биполярной депрессии: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств: доказательная медицина – клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 491–529.
- Шафаренко А.А., Капилетти С.Г., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость атипичных антипсихотиков при купировании маниакальных состояний в рамках шизоаффективного и биполярного расстройства // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 58–65.
- Шафаренко А.А., Мосолов С.Н. Современная терапия маниакальных и маниакально-бредовых состояний: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств: доказательная медицина – клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 554–585.
- Ahlfors U.G., Baastrup P.C., Dencker S.J. et al. Neuroleptic-induced extrapyramidal side effects in bipolar and schizophrenic patients // Acta Psychiatr Scand. – 1981. – Vol. 64, No 3. – P. 226–237.
- Angst J., Gamma A., Benazzi F. et al. Diagnostic issues in bipolar disorder // Europ. Neuropsychopharm. – 2003. – Vol. 13. – P. 43–45; 24.
- Ballenger J.C., Post R.M. Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment // Am J Psychiatry. – 1980. – Vol. 137. – P. 782–790.
- Beynon S., Soares-Weiser K., Woolacott N., Duffy S., Geddes J.R. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials // J Psychopharmacol. – 2009. – No 23. P. 574–591.
- Bowden C.L. Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness: efficacy and side effects // J Clin Psychiatry. – 1998. – Vol. 59, Suppl 6. – P. 13–19, discussion 20.
- Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. et al. A randomised, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder // Arch Gen Psychiatr. – 2000. – No 57. – P. 481–489.
- Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G. et al. A randomized, placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder // Scientific Abstracts of the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. – 2001. – Dec 9–13. – Waikoloa, HI. – P. 238.
- Bowden C.L., Mosolov S., Hranov L., Chen E., Habil H., Kongsakon R., Manfredi R., Lin H.-N. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial // International Clinical Psychopharmacology. 2010. – V. 25. – № 2. p. 60–67.
- Brown E.B., McElroy S.L., Keck P.E. Jr et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression // J Clin Psychiatry. – 2006. – No 67 (7). – P. 1025–1033.
- Bruce R., Culepper L. et al. Quetiapine Monotherapy as Treatment for Anxiety Symptoms in Patients With Bipolar Depression: A Pooled Analysis of Results From 2 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies Pooled Analysis of Quetiapine for Bipolar Depression April 27, 2008; accepted July 2, 2008 (doi:10.4088/PCC.08m00659)
- Calabrese J.R., Delucchi G.A. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder // Am J Psychiatr. – 1990. – Vol. 147. – P. 431–434.
- Calabrese J.R., Keck P.E. et al. A randomized, double blind, placebo controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression // Am J Psychiatry. – 2005. – No 162 (7). – P. 1351–1360.
- Cipriani A., Rendell J., Geddes J.R. Olanzapine in long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis // J Psychopharmacol. – 2010. – No 24 (12). – P. 1729–38.
- Cipriani A., Barbui C. et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatment meta-analysis // Lancet. – 2011. – No 378 (9799). – P. 1306–1315.
- Colom F., Vieta E. et al. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder // J Affect Disord. – 2006. – No 93 (1–3). – P. 13–17.
- Cruz N., Sánchez-Moreno J. et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis // Int J Neuropsychopharmacol. – 2009. – No 29. – P. 1–10.
- Cundall R.L., Brooks P.W., Murray L.G. A controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders // Psychol Med. – 1972. – No 2. – P. 308–311.
- Ehnavall A., Agren H. Patterns of sensitisation in the course of affective illness. A life-charting study of treatment-refractory depressed patients // J Affect Disord. – 2002. – Vol. 70. – P. 67–75.
- Figueroa C., Brecher M., Hamer-Maansson J.E., Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2009. – No 33 (2). – P. 199–204.
- Ghaemi S.N., Ko J.Y., Goodwin F.K. "Cade's disease" and beyond: Misdiagnosis, antidepressant use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder // Can J Psychiatry. – 2002. – Vol. 47. – P. 125–134.
- Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-Depressive Illness. – New York: Oxford University Press, 1990. – P. 369–596.
- Goswami U., Basu S., Khastgir U. et al. Neurobiological characterization of bipolar affective disorders: a focus on tardive dyskinesia and soft neurological signs in relation to serum dopamine Beta hydroxylase activity // Indian J Psychiatry. – 1998. – Vol. 40, No 3. – P. 201–211.
- Houston J.P., Ahl J. et al. Reduced suicidal ideation in bipolar I disorder mixed-episode patients in a placebo-controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex // J Clin Psychiatry. – 2006. – No 67 (8). – P. 1246–1252.

48. Kahn R.S. et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – No 68 (6). – P. 832–842.
49. Kahn R., Kalali A., Gustafsson U., Nyberg S. Efficacy and tolerability of quetiapine XR 400/600/800 mg/day in acute schizophrenia: a post hoc analysis of data from two pooled randomised studies // Poster presented at the 19th EPA European Congress of Psychiatry, Vienna, Austria. – 2011. – March 12–15.
50. Keck P.E. Jr, Calabrese J.R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – No 67 (4). – P. 626–37.
51. Keck P.E. Jr, Calabrese J.R., McIntyre R.S. et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – No 68 (10). – P. 1480–1491.
52. Kravitz H.M., Fawcett J. Carbamazepine in the treatment of affective disorders // *Med Sci Res*. – 1987. – No 15. – P. 1–8.
53. Lish J.D., Dime-Meanan S., Whybrow P.C. et al. The national Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members // *J Affect Disord*. – 1994. – Vol. 31, No 4. – P. 281–294.
54. McElroy S.L., Keck Jr P.E., Pope Jr H.G. et al. Valproate in psychiatric disorders: literature review and clinical guidelines // *J Clin Psychiatry*. – 1989. – Vol. 50, No 3. – P. 23–29.
55. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – No 71 (2). – P. 163–174.
56. Meltzer H. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of Bipolar Affective Disorder // Poster presentation, XXIst C.I.N.P. Congress. – Glasgow, UK. – 1998.
57. Merikangas K.R., Akiskal H.S., Angst J. et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication // *Arch Gen Psychiatry*. – 2007. – No 64. – P. 543–552.
58. Merikangas K.R., Jin R., He J.P. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative // *Arch Gen Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68 (3). – P. 241–251.
59. Meulien D., Huizar K., Brecher M. Safety and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: pooled data from randomised, double-blind, placebo-controlled studies // *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. – 2010. – No 25. – P. 103–115.
60. Meyer J.H., Kapur S., Eisfeld B. et al. The effect of paroxetine on 5-HT<sub>2A</sub> receptors in depression: an [18F] setoperone PET imaging study // *Am J Psychiatry*. – 2001. – No 158. – P. 78–85.
61. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E., Shafarenko A., Alfimov P., Kostyukova A., Jules A. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disord*. – 2014 Jun. – N16(4). – p. 389–399
62. Nivoli AM et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review // *J Affect Disord*. – 2011. – No 129. – P. 14–26.
63. Nivoli A.M., Murru A., Gokkolea J.M. et al. New treatment guidelines for acute bipolar mania: a critical review // *J Affect Disord*. – 2012. – No 140. – P. 125–141.
64. Nizar El-Khalil. Update on extended release quetiapine fumarate in schizophrenia and bipolar disorders // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2012. – No 8. – P. 523–536.
65. Okuma T. Therapeutic and prophylactic efficacy of carbamazepine in manic depressive psychosis // *Anticonvulsants in Affective Disorders*, Emrich H.M., Okuma T., Muller A.A. (eds). – Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1984.
66. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants // *British Journal of Psychiatry*. – 1994. – No 164. – P. 549–550.
67. Pope H.G., McElroy S.L., Keck P.E. et al. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study // *Arch Gen Psychiatry*. – 1991. – No 48. – P. 62–68.
68. Prien R.F., Klett C.J., Caffey E.M. Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes // *Arch Gen Psychiatry*. – 1973. – Vol. 29. – P. 420–425.
69. Prien R.F., Kupfer D.J., Mansky P.A. et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine and lithium carbonate – imipramine carbonate combination // *Arch Gen Psychiatry*. – 1984. – Vol. 41. – P. 1096–1104.
70. Post R., Leverich G.S., Altshuler L. et al. Lithium-discontinuation-induced refractoriness:iminary observations. // *Am J Psychiatr*. – 1992. – Vol. 149. – P. 1727–1729.
71. Post R.M., Denicoff K.D., Leverich G.S., Altshuler L.L. et al. Presentations of depression in bipolar illness // *Clinical Neuroscience Research* 2. – 2002. – P. 142–157.
72. Riesenber R., Baldytcheva I., Datto C. Self-reported sedation profile of quetiapine extended-release and quetiapine immediate-release during 6-day initial dose escalation in bipolar depression: a multicenter, randomized, double-blind, phase IV study // *Clinical therapeutics*. – 2012. – Vol. 34. – No 11. – P. 2202–2211.
73. Rendell J.M., Gijman H.J., Keck P. et al. Olanzapine alone or in combination for acute mania// *Cochrane Database Syst Rev*. – 2003. – No 3. – CD004040.
74. Rosa A.R., Andreazza A.C., Kunz M. et al. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications // *J Affect Disord*. – 2008. – No 107. – P. 45–51.
75. Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., Dubinsky M.C. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases// *Am J Manag Care*. – 2009. – No 15 (6). P. e22–e33.
76. Saunders K.E., Goodwin G.M. New approaches in the treatment of bipolar depression // *Curr Top Behav Neurosci*. – 2013. – No 4. – P. 291–307.
77. Secunda S.K., Katz M.M., Swann A. et al. Mania: diagnosis, state measurement and prediction of treatment response // *J Affect Disord*. – 1985. – Vol. 8. – P. 113–121.
78. Singh V., Mintz J., Tohen M. Novel strategies to improve generalizability of maintenance trial results in Bipolar Disorder (BD) // *Bipolar Disord*. – 2012. – Vol. 14, Suppl 1. – P. 13–14.
79. Smith L.A., Cornelius V., Warnock A., Bell A. et al. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials// *Bipolar Disorders*. – 2007. – No 9. – P. 394–412.
80. Soares J.C., Mann J.J. The functional neuroanatomy of mood disorders // *J Psychiatr Res*. – 1997. – No 31. – P. 393–432.
81. Suppes T., Vieta E., Liu S., Brecher M., Paulsson B. Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127) // *Am J Psychiatry*. – 2009. – No 166 (4). – P. 476–488.
82. Suppes T., Datto C., Minkwitz M., Nordenhem A., Walker C., Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression // *J Affect Disord*. – 2010. – No 121. – P. 106–115.
83. Takezaki H., Hanaoka H. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive states // *Clin Psychiat*. – 1971. – Vol. 13, No 2. – P. 173–183.
84. Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study) // *J Clin Psychopharmacol*. – 2006. – No 26 (6). – P. 600–609.
85. Tohen M., Chengappa K.N., Suppes T., Zarate C.A. et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially non-responsive to valproate or lithium monotherapy // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – No 59 (1). – P. 62–69.
86. Tohen M., Vieta E., Calabrese J.R. et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – No 60. – P. 1079–1088.
87. Tohen M., Chengappa K.N., Suppes T. et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone // *Br J Psychiatry*. – 2004. – No 184. – P. 337–345.
88. Vieta E., Calabrese J.R., Gokkolea J.M., Raines S., Macfadden W. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo controlled study // *Bipolar Disord*. – 2007. – No 9 (4). – P. 413–425.
89. Vieta E., Suppes T., Eggens I., Persson I., Paulsson B., Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126) // *J Affect Disord*. – 2008. – No 109 (3). – P. 251–263.
90. Vieta E., Gunther O., Locklear J. et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2011. – No 14. – P. 1029–1049.
91. Vieta E. et al. Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd) // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2013. – No 16. – P. 1719–1732.
92. Weissman M., Bland R., Canino G. et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // *Jama*. – 1996. – Vol. 276. – P. 293–299.
93. Yatman L.N., Liddle P.F., Dennie J., Shian I.S., Adam M.J., Lane C.J. et al. Disease in brain serotonin 2 receptor binding in patients with major depression following desipramine treatment: a positron emission tomography study with fluorine-18-labeled setoperone. *Arch Gen Psychiatry*. – 1999. – No 56. – P. 705–711.
94. Yatman L.N., Liddle P.F., Shian I.S., Lam R.W., Adam M.J., Zis A.P., Ruth T.J. Effect of rapid tryptofan depletion on brain 5-HT<sub>2</sub> receptors: a PET study // *Br J Psychiatry*. – 2001. – No 178. – P. 448–453.
95. Yatman L.N., Kusumakar V., Calabrese J.R., Rao R., Scarrow G., Kroeker G. Third generation of anticonvulsants in Bipolar Disorder: A review of efficacy and summary of clinical recommendations // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – No 63. – P. 275–283.
96. Yatham L.N. 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 2013 // *Bipolar Disord*. – 2013. – No 15. – P. 1–44.
97. Young A.H. et al. EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I) // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – No 71 (2). – P. 150–162.

## Challenges and opportunities differentiated therapy of patients with bipolar disorder

Kostyukova E.G., Shafarenko A.A., Ladyzhenskii M.J.

Moscow Institute of Psychiatry, Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology

**SUMMARY.** This article describes the opportunities and challenges of modern drug therapy of bipolar disorder based on a differentiated approach to the choice of the drug, depending on the characteristics of the disease (the predominant polarity phases and the presence of psychotic symptoms), provides data on the clinical efficacy of mood stabilizers and atypical antipsychotics in various stages of treatment of bipolar disorder, describes the properties of the individual drugs in terms of continuity of care from the therapy of acute phase to prevention a recurrence.

**KEY WORDS:** Bipolar disorder, mania, depression, prevention of relapse, mood stabilizers, atypical antipsychotics.

**CONTACTS:** ekostukova@gmail.com

# Применение инъекционного пролонгированного рисперидона и пероральных антипсихотиков у пациентов с шизофренией: результаты 12-месячного проспективного неинтервенционного исследования InORS (расширенный реферат)

Шрайнер А., Свенссон А., Уапенаар Р., Шерубин П., Принсет П., Серадзинова Л., Зинк М.\*

**РЕЗЮМЕ:** **Цель.** Сравнение клинических исходов среди пациентов с шизофренией, получающих пролонгированный инъекционный рисперидон (RLAT) и пероральные антипсихотики (oAP).

**Методы.** Научная группа Международного наблюдательного реестра больных шизофренией (InORS, International Observational Registry on Schizophrenia) провела исследование с гибкими дозами впервые назначаемых oAP и RLAT у пациентов с шизофренией. В анализ вошли ретроспективные данные о госпитализации за 6 месяцев и проспективные данные за 12 месяцев, касающиеся использования медикаментов, клинических исходов и переносимости. В качестве конечных точек эффективности использовались характеристики госпитализации, балл по Шкале глобального клинического впечатления при шизофрении (CGI-SCH), балл по Шкале глобального функционирования (GAF). Кроме того, проанализированы схемы назначения лекарственных средств.

**Результаты.** Проанализированы данные 1083 пациентов (561 в группе RLAT, 522 в группе oAP). На исходном уровне пациенты в группе RLAT имели более высокую тяжесть симптомов, более выраженное функциональное снижение и более низкую комплаентность. Процент госпитализированных пациентов был сопоставим в обеих группах, средняя продолжительность госпитализации уменьшалась после начала лечения RLAT и oAP. Разница в продолжительности госпитализации между ретроспективным и проспективным периодами была значительно больше в группе RLAT ( $p = 0,002$ ). Среднее изменение балла по шкале CGI-SCH по сравнению с исходным уровнем было более выраженным в группе RLAT по общему баллу, позитивной и негативной подшкалам ( $p < 0,05$ ). Среднее функциональное улучшение по сравнению с исходным уровнем было значительно выше в группе RLAT ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** В группе RLAT наблюдалась меньшая продолжительность госпитализации и более благоприятные симптоматические и функциональные клинические исходы (по сравнению с группой oAP). Частая смена лекарственной терапии была связана с менее благоприятными исходами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пероральные антипсихотики, пролонгированный рисперидон, длительная терапия, обсервационное исследование, шизофрения.

## Введение

В недавних мета-анализах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) больных шизофренией показаны противоречивые результаты. В частности, обнаружены противоречия в межгрупповых различиях по частоте рецидивов и выраженности психотических симптомов среди пациентов, получающих пероральные антипсихотики и пролонгированные инъекционные антипсихотики второго поколения [6, 15, 18]. Пролонгированный инъекционный рисперидон (RLAT), применяемый 1 раз в 2 недели, является одобренным средством для противорецидивной терапии шизофрении [5, 22]. В ряде РКИ показано преимущество RLAT над другими антипсихотиками второго поколения [7]. У пациентов с шизофренией, получавших RLAT в течение двух лет, показаны более длительный межрецидивный период и более низкая частота рецидивов по сравнению с пациентами, получавшими кветиапин [7]. У пациентов с двойным диагнозом шизофрении и злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ) 6-месячное лечение RLAT привело к более выраженному симптоматическому улучшению и менее интенсивно-

му употреблению ПАВ по сравнению с группой депонированного зуклопекнтиксолола (антипсихотик первого поколения). При этом число госпитализаций было сопоставимым в обеих группах [24].

Неинтервенционные обсервационные исследования могут лучше, чем РКИ отражать повседневную клиническую практику. Во многих таких исследованиях показано преимущество RLAT при профилактической (противорецидивной) терапии. В крупном 12-месячном проспективном исследовании ( $n = 1859$ ) в группе монотерапии RLAT показана меньшая частота госпитализаций по сравнению с группой терапии, отличной от RLAT (скорректированное отношение рисков 0,50) и группой других пролонгированных инъекционных антипсихотиков (скорректированное отношение рисков 0,49) [8]. У пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством в международном исследовании e-STAR после назначения RLAT наблюдалось значительное улучшение по показателям тяжести заболевания и глобального функционирования ( $p < 0,001$ ) [16, 21]. Количество госпитализаций значительно уменьшилось после начала терапии RLAT в выборках e-STAR [1, 16, 21], а также в натуралистическом исследовании по данным историй болезни,

\* Schreiner A., Svensson A., Wapenaar R., Cherubin P., Princet P., Serazetdinova L., Zink M. The World Journal of Biological Psychiatry, 2014; 15:534–545

проведенном в Финляндии [2]. В крупном когортном исследовании ( $n = 2588$ ) у пациентов с первым психотическим эпизодом назначение депонированных форм было связано с меньшей частотой повторной госпитализации и лучшей комплаентностью по сравнению с пероральными антипсихотиками [26].

## Материалы и методы

На основании данных InORS проведено мультицентровое открытое неинтервенционное исследование гибких дозировок RLAT и оАР, впервые назначаемых пациентам с шизофренией. Исследование включало ретроспективный анализ частоты госпитализации за 6 месяцев до исходного уровня, а также 12-месячный проспективный период наблюдения, в ходе которого оценивались использование медикаментов, клинические исходы и переносимость терапии. Исследование проводилось с июня 2009 г. по март 2012 г. в 143 центрах в Европе, Африке и на Ближнем Востоке. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, которые соответствуют правилам надлежащей клинической практики.

### Пациенты

В исследование отбирались взрослые пациенты (возраст не менее 18 лет) с диагнозом «шизофрения», для которых были доступны ретроспективные клинические данные за период более 6 месяцев. За 2 недели до включения в исследование участникам должна была быть назначена ранее не использованная терапия RLAT или оАР, включавшая как антипсихотики второго поколения (АВП), так и антипсихотики первого поколения (АПП). Пациенты исключались из исследования, если в анамнезе имелись сведения о злокачественном нейролептическом синдроме, а также если выполнялись критерии терапевтически резистентной шизофрении (недостаточное реагирование на два и более адекватных курса терапии АВП и/или клозапином).

Терапия проводилась в соответствии с обычными стандартами оказания помощи в стране-участнице. Выбор лечения осуществлялся лечащим врачом независимо от исследования в соответствии с рутинной клинической практикой. Дозировка RLAT или оАР определялась лечащим врачом индивидуально.

### Методы оценки

Оценка пациентов проводилась, начиная с исходного уровня (день назначения нового оАР или RLAT). Данные по госпитализациям собирались в ходе ретроспективного анализа амбулаторных карт за последние 6 месяцев. Проспективные данные об эффективности и переносимости собирались в течение 12 месяцев после начала терапии RLAT или оАР. Проспективная оценка выполнялась на исходном уровне, а также в месяцы 1, 3, 6, 9 и 12.

Конечные точки эффективности включали частоту госпитализаций, тяжесть симптомов (по Шкале глобального клинического впечатления при шизофрении, CGI-SCH) [9], а также уровень функционирования (по шкале Глобальной оценки функционирования, GAF). Шкала CGI-SCH включает пять осей симптоматики: позитивные симптомы (галлюцинации, бред,

причудливое поведение и др.), негативные симптомы (аффективное уплощение, абулия, ангедония и др.), депрессивные симптомы (подавленность, грусть, безнадежность и др.), когнитивные симптомы (нарушение концентрации внимания, памяти и др.), а также общую тяжесть состояния. По каждой оси устанавливается оценка по семибалльной шкале Ликерта (чем выше балл, тем выше тяжесть симптомов). Шкала GAF, валидизированная на пациентах с шизофренией [25], используется для оценки функционирования (от 1 до 100). Показатель « $\leq 50$ » отражает серьезное функциональное снижение, «51–60» – умеренное нарушение, « $> 60$ » – легкое нарушение или отсутствие такового. На исходном уровне также регистрировались занятость и жилищно-бытовые условия пациентов.

При оценке использования медикаментов оценивалось изменение схемы лечения и комплаентность по Шкале приверженности лечению (Compliance Rating Scale, CRS) от 1 до 7 баллов [13]. Для оценки удовлетворенностью терапией использовался 7-балльный Опросник удовлетворенностью лечением (Medication Satisfaction Questionnaire, MSQ). Опросник MSQ был валидизирован на пациентах с шизофренией, получающих антипсихотики [27].

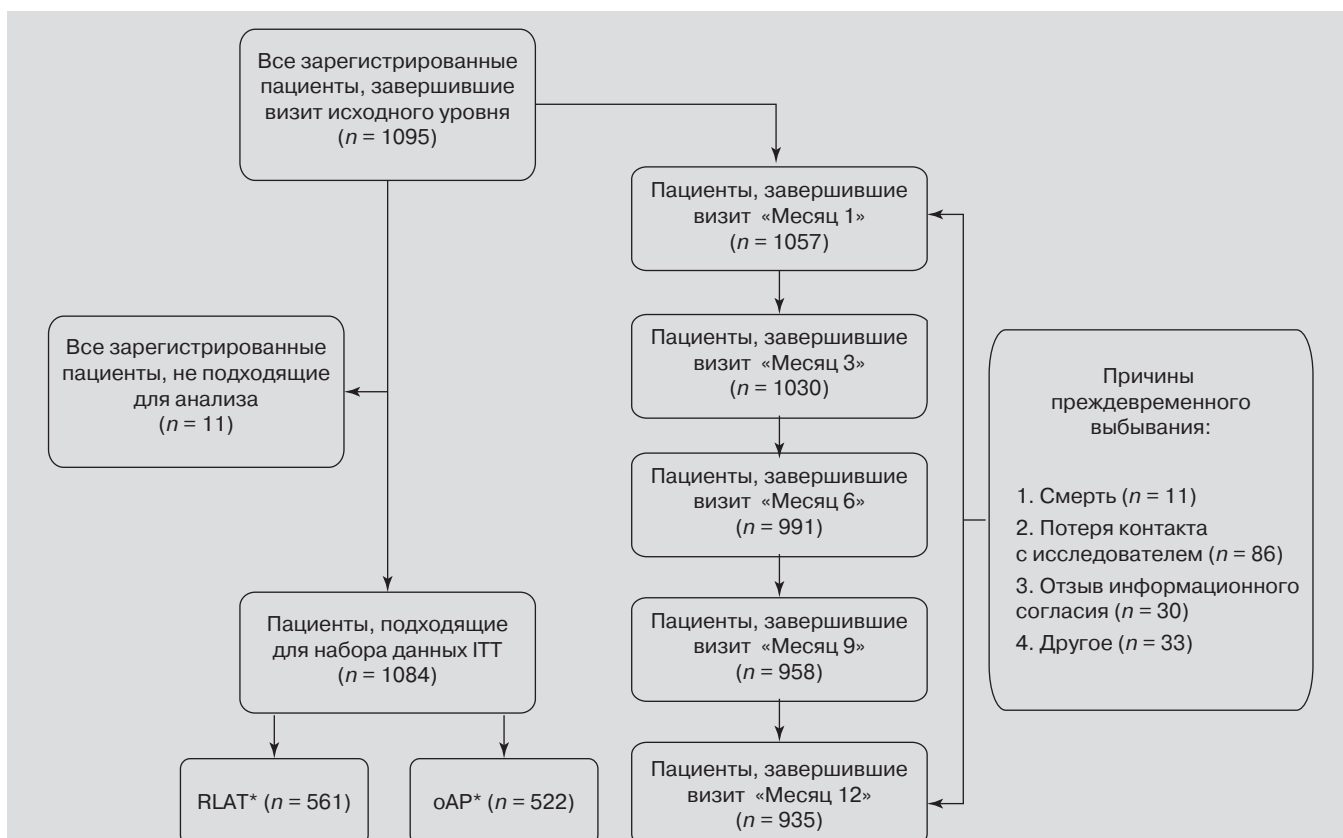
В ходе оценки безопасности и переносимости регистрировались возникающие после начала лечения нежелательные явления (НЯ), изменение массы тела, а также болезненность в месте инъекции (у пациентов в группе RLAT). Интенсивность болезненных ощущений оценивалась по шкале от 0 (отсутствие боли) до 10 (наиболее тяжелая боль).

### Статистический анализ

Все пациенты, которые получили хотя бы одну дозу RLAT или оАР, были включены в популяцию ITT (intent-to-treat, популяция пациентов, начавших получать лечение). Внутри популяции RLAT пациенты сравнивались по месту инъекции (большая ягодичная мышца, дельтовидная мышца). Пациентов, у которых после исходного уровня менялась терапия, разбивали на соответствующие категории. При анализе схем лечения использовали два периода: R (терапия RLAT) или O (терапия, отличная от RLAT). Регистрировали следующие схемы замены терапии: R, O, R–O, O–R, R–O–R, O–R–O и т. д. Любой пациент, прекративший лечение до окончания проспективного периода, подвергался анализу с использованием соответствующей схемы замены терапии до момента прекращения лечения.

Процент пациентов, у которых наблюдалось ухудшение состояния или произошла госпитализация в проспективном периоде, определяли по методу выживаемости Каплана – Мейера. Клиническое ухудшение также оценивали по проценту пациентов, которым потребовалось усиленное наблюдение, а также по проценту пациентов, у которых общий балл по шкале CGI-SCH увеличился на 2 и более (увеличение общего балла CGI-SCH на 2 и более ранее было определено как показатель рецидива [11]). Различия между исходным уровнем и уровнем после окончания 12-месячного периода лечения оценивали с использованием знакового рангового критерия Уилкоксона. Межгрупповые различия (RLAT в сравнении с оАР) оценивали с помощью двухстороннего критерия Уилкоксона, при этом использовали порог статистической достоверности  $p < 0,05$ .





**Рисунок 1.** Распределение пациентов и информация о завершении исследования или выбывания из исследования

\*Один пациент мужского пола получал флуфеназина деканоат на исходном уровне, а также в течение 14 дней после него. Он не использовал ни RLAT, ни oAP. Этот пациент был удален из анализа исходного уровня и анализа терапии на исходном уровне. Данные этого пациента использованы в анализе замены терапии. oAP = пероральный антипсихотик; RLAT = пролонгированный инъекционный рisperидон.

## Результаты

### Пациенты

В исследование включены сведения о 1095 пациентах<sup>1</sup>. 12 из них впоследствии были признаны непригодными для включения в анализ (рис. 1). Исходные характеристики когорты ИТТ приведены в табл. 1. На исходном уровне тяжесть симптомов и степень функционального снижения были выше в группе RLAT (значительно более высокий общий балл CGI-SCH и более низкий балл GAF). Схожим образом злоупотребление ПАВ было более частым в группе RLAT. Применение сопутствующих медикаментов было схожим в группах RLAT и oAP, включая бензодиазепины/гипнотики (30,8 и 32,8 %), антихолинергические корректоры (23,9 и 20,3%), антидепрессанты (19,1 и 24,7 %), соматотропные средства (14,6 и 15,7 %) и нормотимики (8,6 и 10,0 %).

Визит на месяце 12 завершили 935 пациентов (85,4 %). Выявлены следующие причины преждевременного выбывания: потеря контакта с врачом-исследователем ( $n = 86$ , 7,9 %), отзыв согласия ( $n = 30$ , 2,7 %), смерть ( $n = 11$ , 1,0 %), другое ( $n = 33$ , 3,0 %). Частота и причины преждевременного выбывания были сопоставимы в обеих группах.

<sup>1</sup> Примечание ред.: Из них 153 пациента были включены в РФ.

### Использование медикаментов

Среди 522 пациентов в группе oAP АВП использовались у 494 пациентов (94,6 %): пероральный рisperидон (24,1 %), суточный пероральный пролонг палиперидона (18,0 %), арипипразол (16,1 %), кветиапин (11,3 %), оланзапин (10,3 %), zipразидон (5,9 %). АПП использовались у 28 пациентов (5,4 %): галоперидол (1,3 %), перфеназин (0,8 %), зуклопентиксол (0,8 %), трифлуоперазин (0,6 %). Среди пациентов в группе RLAT у 219 (39,0 %) препарат вводился в дельтовидную мышцу, у 332 пациентов (59,2 %) – ягодичную мышцу, у 10 пациентов (1,8 %) – попеременно в ягодичную и дельтовидные мышцы. Несмотря на рекомендации во вкладыше-инструкции к препарату, только у 133 пациентов (23,7 %) после начала терапии RLAT в проспективном периоде не проводилась дополнительная терапия oAP.

Отмена или замена исходно назначенной терапии выполнена у 194 пациентов в группе RLAT (34,6 %) и 198 пациентов в группе oAP (37,9 %). Средняя продолжительность терапии препаратом, использованным на исходном уровне, составила  $261,0 \pm 139,8$  дней в группе RLAT и  $261,4 \pm 137,7$  дней в группе oAP. Среди пациентов RLAT средняя продолжительность исходной терапии RLAT составила  $272,0 \pm 141,2$  дней с инъекциями в дельтовидную мышцу и  $251,4 \pm 139,8$  дней с инъекциями в ягодичную мышцу (статистически незначимое различие). Средняя доза была сопо-

**Таблица 1.** Исходные характеристики когорты ИТТ

	RLAT (n = 561)	oAP (n = 522)
<i>Пол</i>		
Мужской	346 (61,7 %)	215 (38,3 %)
Женский	262 (50,2 %)	260 (49,8 %)
Возраст (годы)	42,5±12,9	41,9±13,3
95 % ДИ	41,4; 43,5	40,7; 43,0
Диагноз параноидной шизофрении	432 (77,0 %)	389 (74,5 %)
Время с момента первой установки диагноза (годы)	11,5±10,2	11,0±10,4
95 % ДИ	10,6; 12,3	10,1; 11,9
<i>Занятость</i>		
Трудоустроен	78 (13,9 %)	104 (19,9 %)
Нетрудоустроен	209 (37,3 %)	179 (34,3 %)
Трудоустройство под опекой	20 (3,6 %)	15 (2,9 %)
На пенсии	123 (21,9 %)	87 (16,7 %)
Учащийся	14 (2,5 %)	27 (5,2 %)
Домохозяйка/муж-иждивенец	24 (4,3 %)	28 (5,4 %)
На длительном больничном	87 (15,5 %)	69 (13,2 %)
Другое	5 (0,9 %)	13 (2,5 %)
Недостающие данные	1 (0,2 %)	0
<i>Жилищно-бытовые условия</i>		
Собственное жилье, в одиночестве	153 (27,3 %)	123 (23,6 %)
Собственное жилье, совместно	352 (62,7 %)	341 (65,3 %)
Бездомный	3 (0,5 %)	0
Проживает в психиатрическом учреждении	34 (6,1 %)	38 (7,3 %)
Проживание под опекой	15 (2,7 %)	17 (3,3 %)
Тюрьма	0	0
Другое	3 (0,5 %)	3 (0,6 %)
Недостающие данные	1 (0,2 %)	0
<i>Злоупотребление ПАВ</i>		
Любые ПАВ	288 (51,3 %)	222 (42,5 %)
Табак	270 (48,1 %)	210 (40,2 %)
Алкоголь	58 (10,3 %)	37 (7,1 %)
Каннабиноиды	27 (4,8 %)	14 (2,7 %)
Другие ПАВ	9 (1,6 %)	2 (0,4 %)
<i>Тяжесть симптомов</i>		
Общий балл CGI-SCH	4,2±1,1	4,0±1,2
95% ДИ	4,1; 4,2	3,9; 4,1
Балл GAF	50,3±13,9	53,4±15,7
95% ДИ	49,2; 51,5	52,1; 54,8

Данные представлены в следующем формате: n (%) или среднее ± СО; СО – среднеквадратическое отклонение; ДИ – доверительный интервал; ПАВ – психоактивные вещества.

ставима среди пациентов RLAT безотносительно места введения. Среднее число изменений дозы было ниже в подгруппе инъекций в дельтовидную мышцу ( $0,2 \pm 0,5$  по сравнению с  $0,3 \pm 0,7$ ;  $p = 0,021$ ).

Схемы замены терапии в 12-месячном проспективном периоде показаны в табл. 2. Большинство пациентов в обеих группах терапии сохранили исходную категорию. Большинство пациентов получали схему R, O или R-O. Монотерапия RLAT без замены на другой препарат или добавление других средств (полифармакотерапия) наблюдалась у 280 из 561 пациента (49,9 %). Монотерапия препаратом, от-

личным от RLAT, без замены на RLAT или добавление других средств наблюдалась у 321 из 523 пациентов (61,4 %).

На исходном уровне комплаентность была выше у пациентов в группе oAP. Средний балл CRS составил  $4,3 \pm 1,8$  в группе RLAT и  $5,1 \pm 1,6$  в группе oAP ( $p < 0,001$ ). Среднее улучшение комплаентности по сравнению с исходным уровнем в конце терапии исходно назначенным препаратом было значительно более высоким в группе RLAT (среднее изменение балла CRS  $1,3 \pm 2,0$  в группе RLAT и  $0,5 \pm 1,6$  в группе oAP;  $p < 0,001$ ). Среднее изменение балла CRS по

сравнению с исходным уровнем составило 1,37 у пациентов, получающих инъекции в дельтовидную мышцу ( $p < 0,001$ ), 1,21 у пациентов, получающих инъекции в ягодичную мышцу ( $p < 0,001$ ), и 0,86 у пациентов с попеременными инъекциями в ягодичную и дельтовидную мышцы (статистически незначимые различия). На комплаентность также оказывала влияние схема замены терапии. В конце исследования средние баллы CRS были сопоставимы для категорий замены на R и замены на O ( $5,7 \pm 1,4$  и  $5,8 \pm 1,3$ , соответственно). Наиболее значимое улучшение комплаентности наблюдалась у пациентов в R-категории. На момент окончания исследования получены следующие показатели изменения среднего балла CRS:  $1,5 \pm 2,0$  в категории R;  $0,6 \pm 1,6$  в категории O;  $0,1 \pm 2,0$  в категории R-O;  $1,0 \pm 1,8$  в других категориях.

### Показатели эффективности

В проспективном периоде процент госпитализированных пациентов, рассчитанный по методу Каплана – Мейера, был сопоставим в группах RLAT и oAP (14,6 и 16,7 % соответственно). На частоту госпитализации влияла схема замены терапии (см. рис. 2, а). Показатели выживаемости Каплана – Мейера для процента госпитализированных пациентов составили 12,1 % в группе R, 18,5 % в группе O, 30,9 % в группе R-O и 47,3 % для других схем замены терапии (см. рис. 2, б). Процентные различия между группами R и O ( $p = 0,010$ ), а также между группами R и R-O были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

Сравнение частоты госпитализации до и после начала терапии впервые назначенным RLAT или oAP показано в табл. 3. В сравнении с ретроспективным 6-месячным исходным периодом среднее число дней госпитализации уменьшилось в 12-месячном проспективном периоде как в группе RLAT ( $p < 0,001$ ), так и в группе oAP ( $p = 0,047$ ). При этом степень уменьшения этого показателя (среднее число дней госпитализации) была значительно выше в группе RLAT по сравнению с группой oAP ( $p = 0,002$ ). Среднее время до госпитализации было сопоставимым в обеих группах ( $102,6 \pm 93,6$  дней при изначальном назначении RLAT и  $91,3 \pm 88,1$  при изначальном назначении oAP). Среднее число дней госпитализации до и после исходного уровня было сопоставимым в обеих группах. Среди пациентов RLAT и oAP обнаружен более высокий процент лиц без госпитализации в течение 12-месячного проспективного периода (RLAT – 68,1 и 92,0 %; oAP – 79,7 и 90,6 %).

Среднее изменение по шкале CGI-SCH было более выраженным в группе RLAT по общему баллу, позитивной и негативной подшкалам (рис. 3). Улучшение по этой шкале зависело от категории замены терапии. Среднее изменение общего балла в конце исследования составило  $-1,27 \pm 1,23$  для категории R,  $-0,97 \pm 1,14$  для категории O,  $-0,82 \pm 1,07$  для категории R-O,  $-0,57 \pm 1,52$  для всех остальных категорий. Процент пациентов с клиническим ухудшением по шкале CGI-SCH, рассчитанный по методу Каплана – Мейера (95%-ный доверительный интервал), был сопоставимым в обеих группах (при учете исходно назначенной терапии): 8,4 % ( $5,7-11,1$ ) в группе RLAT и 7,4 % ( $4,8-10,0$ ) в группе oAP (см. рис. 4, а). Показатели клинического ухудшения по шкале CGI-SCH были значимо выше среди паци-

**Таблица 2.** Схемы замены антипсихотика в 12-месячном проспективном периоде

Всего	(n = 1084)
O	490 (45,2 %)
R	426 (39,3 %)
R-O	105 (9,7 %)
R-O-R	14 (1,3 %)
R-O-R-O	13 (1,2 %)
R-O-R-O-R	2 (0,2 %)
R-O-R-O-R-O	1 (0,1 %)
O-R	23 (2,1 %)
O-R-O	10 (0,9 %)

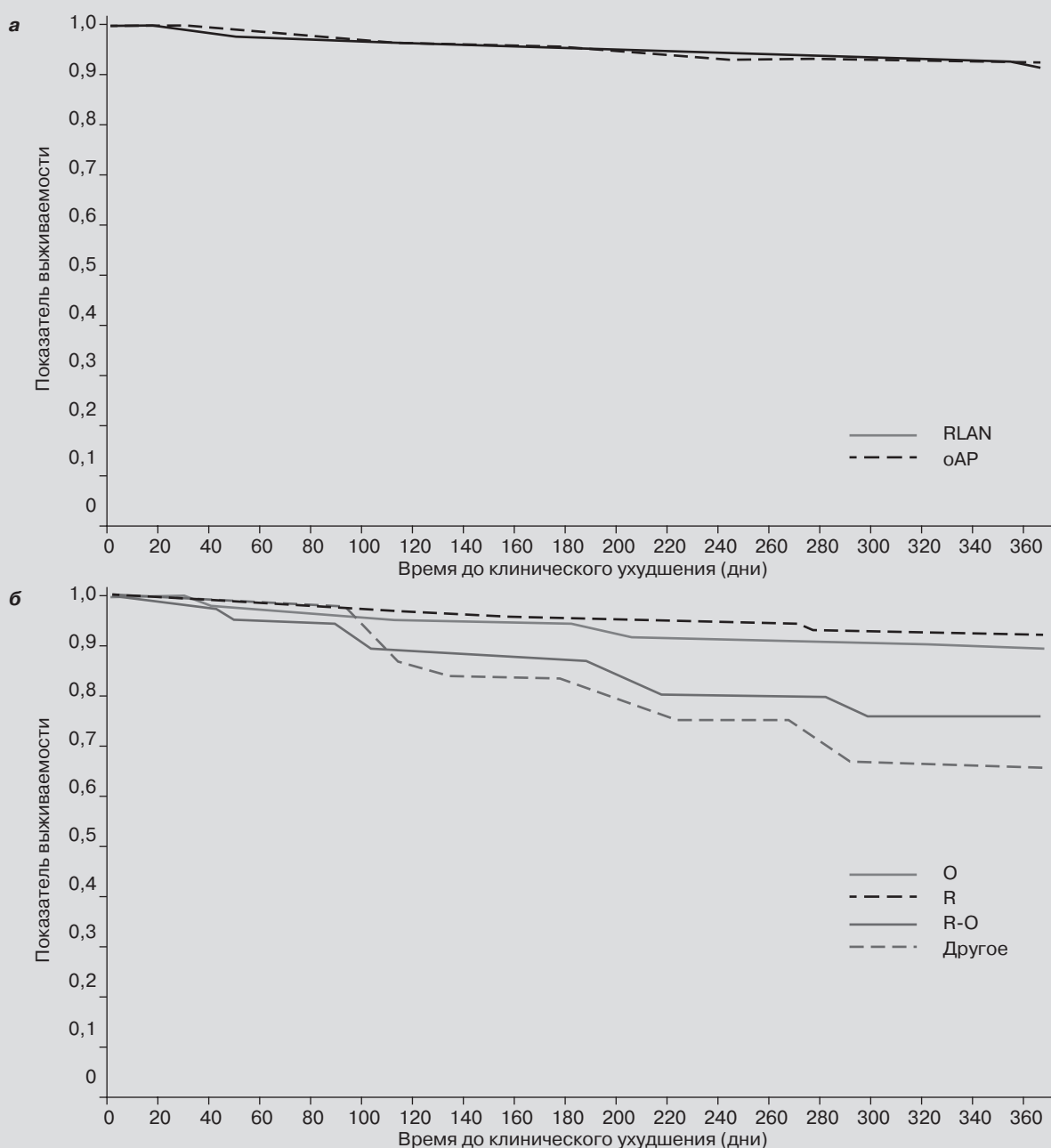
Данные представлены в следующем формате: n (%). R – пролонгированный инъекционный рisperидон; O – антипсихотик, отличный от R.

ентов, перешедших на другую терапию (отличную от исходной терапии): 8,2 % (95 % ДИ 5,5–10,9) в категории R; 11,0 % (95 % ДИ 8,1–13,8) в категории O; 24,6% (95 % ДИ 16,2–33,0) в категории R-O; 35,2 % (95 % ДИ 23,1–47,3) в других категориях (рис. 4, б). Необходимость в усилении режима наблюдения и увеличение общего балла CGI-SCH на 2 балла и более зарегистрировано у 3,3 % пациентов в категории R, у 6,3 % пациентов в категории O, у 8,6% пациентов в категории R-O, а также у 14,3 % пациентов в других категориях замены терапии.

Среднее улучшение по шкале GAF (от исходного уровня до конца исходного периода терапии) было значительно выше в группе RLAT ( $13,5 \pm 14,7$  в группе RLAT и  $8,8 \pm 13,0$  в группе oAP;  $P < 0,001$ ). Среднее улучшение балла по шкале GAF (от исходного уровня до окончания исследования) было меньше среди пациентов с более сложными категориями замены терапии:  $15,6 \pm 14,8$  в категории R;  $10,6 \pm 12,7$  в категории O;  $6,7 \pm 12,5$  в категории R-O;  $9,7 \pm 16,5$  в других категориях. Функциональное улучшение в категории R было значительно более высоким по сравнению с категориями O и R-O.

### Удовлетворенность лекарственной терапией

Исходная удовлетворенность терапией была значительно ниже в группе RLAT по сравнению с группой oAP (средние баллы MSQ:  $3,6 \pm 1,1$  и  $3,8 \pm 1,2$ ;  $P = 0,0140$ ). В обеих группах наблюдалось повышение удовлетворенности лечением в проспективном периоде. Среднее улучшение удовлетворенности терапией по сравнению с исходным уровнем в конце периода исходно назначенной терапии было значительно более высоким в группе RLAT ( $1,4 \pm 1,6$  в группе RLAT и  $1,1 \pm 1,6$  в группе oAP; 95%-ное ДИ: 1,24 – 1,56 и 0,90–1,25 соответственно;  $P = 0,0132$ ). На повышение удовлетворенности терапией также оказывала влияние категория замены препарата. Чем сложнее была схема замены терапии, тем ниже была удовлетворенность. Выявлено следующее среднее изменение балла MSQ (при сравнении исходного уровня и окончания исследования):  $1,6 \pm 1,5$  в категории R;  $1,2 \pm 1,5$  в категории O;  $1,1 \pm 1,6$  в категории R-O;  $0,9 \pm 1,8$  в других категориях.



**Рисунок 2.** Кривые Каплана – Мейера для времени до госпитализации в группах RLAT и oAP (а) и с распределением по схеме замены терапии (б)

oAP – пероральный антипсихотик; RLAT – пролонгированный инъекционный рисперидон; O – терапия, отличающаяся от RLAT; R – RLAT; R-O – замена RLAT на другой вид терапии.

### Безопасность и переносимость

Данные о возникших после начала лечения НЯ для групп RLAT и oAP приведены в табл. 4. В целом для терапии антипсихотиками была характерна хорошая переносимость. Большинство НЯ имели легкую или умеренную степень тяжести в обеих группах. Прекращение терапии в связи с НЯ имело место в 8,9 % случаев в группе RLAT и в 10,9 % случаев в группе oAP. Болезненность в месте инъекции RLAT была нечастым феноменом и наблюдалось только у одного пациента при введении в ягодичную мышцу и у одного пациента при попеременном использовании обоих вариан-

тов введения. Показатели болезненности для обоих мест введения были низкими. Средний показатель был выше в группе введения в дельтовидную мышцу по сравнению с группой введения в ягодичную мышцу ( $1,8 \pm 1,8$  и  $1,1 \pm 1,3$  соответственно;  $p < 0,001$ ). НЯ были более частыми среди пациентов, у которых исходная терапия заменялась на другую (табл. 5).

В проспективном периоде зарегистрировано 11 смертей (3 смерти в категории O, 7 в категории R, 1 в категории R-O). Среди всех летальных случаев 6 пациентов на момент смерти получали RLAT (2 получали комбинацию RLAT и oAP), 4 пациента получали oAP и 1 пациент прекратил терапию антипсихотика-

**Таблица 3.** Данные о госпитализации до и после начала исследования

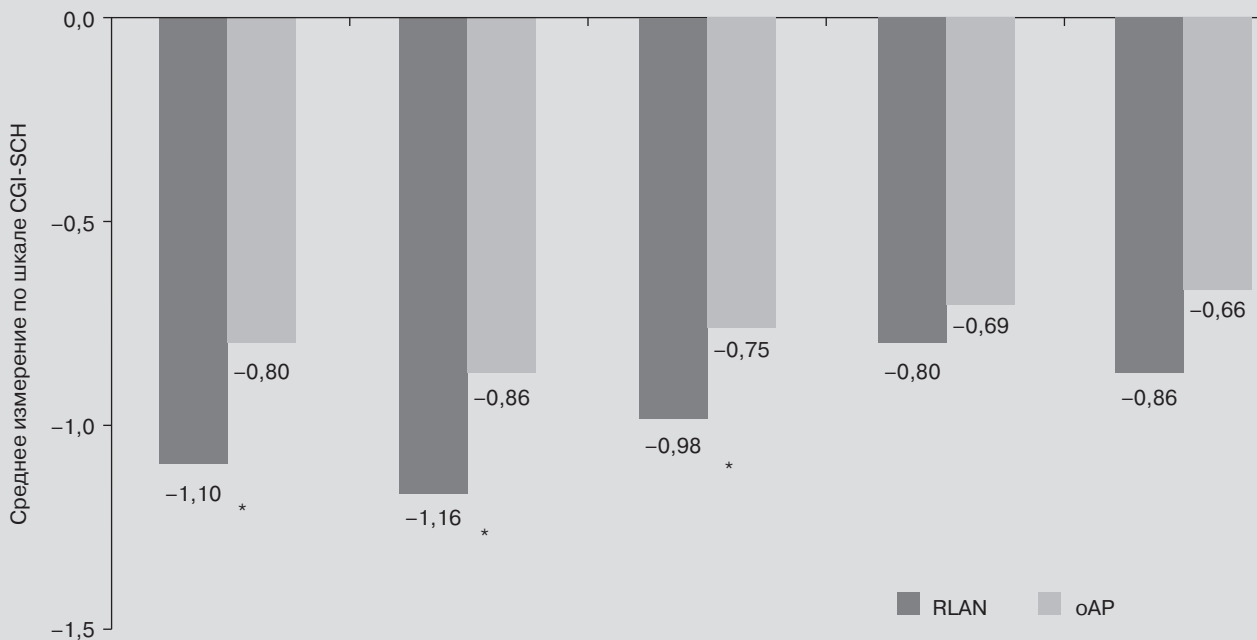
	RLAT (n = 561)		oAP (n = 522)	
	Ретроспективные за 6 месяцев	Проспективные за 12 месяцев	Ретроспективные за 6 месяцев	Проспективные за 12 месяцев
Среднее число госпитализаций за 6 месяцев ( $\pm$ CO) <sup>a,c</sup>				
Среднее $\pm$ CO	0,4 $\pm$ 0,6	0,5 $\pm$ 7,8	0,2 $\pm$ 0,6	0,3 $\pm$ 2,1
Диапазон	0–3	0–183	0–3	0–46
Продолжительность госпитализации <sup>b,c</sup> , дни				
	(n = 214)		(n = 155)	
Среднее $\pm$ CO	23,7 $\pm$ 26,4	8,2 $\pm$ 21,6* <sup>***</sup>	17,7 $\pm$ 24,5	16,2 $\pm$ 38,6**
Диапазон	0–118	0–132	0–156	0–314

<sup>a</sup> Для проспективного 12-месячного периода рассчитано шестимесячное среднее значение.

<sup>b</sup> Число дней госпитализации в 12-месячном проспективном периоде были пересчитано так, чтобы отражать 6-месячный период.

<sup>c</sup> В анализ включались пациенты с числом госпитализаций  $\geq 1$  в любом из периодов.

\*  $p < 0,001$  при сравнении с ретроспективным 6-месячным периодом в группе RLAT; \*\*  $p = 0,047$  при сравнении с ретроспективным 6-месячным периодом в группе oAP. \*\*\* Межгрупповая разница в количестве дней  $p = 0,002$ .

**Рисунок 3.** Среднее изменение по шкале CGI-SCH

Улучшение в конце периода исходно назначенной терапии в сравнении с исходным уровнем было более выраженным в группе RLAT:

\*  $p < 0,05$ . CGI-SCH – Шкала глобального клинического впечатления при шизофрении;

oAP – пероральный антипсихотик;

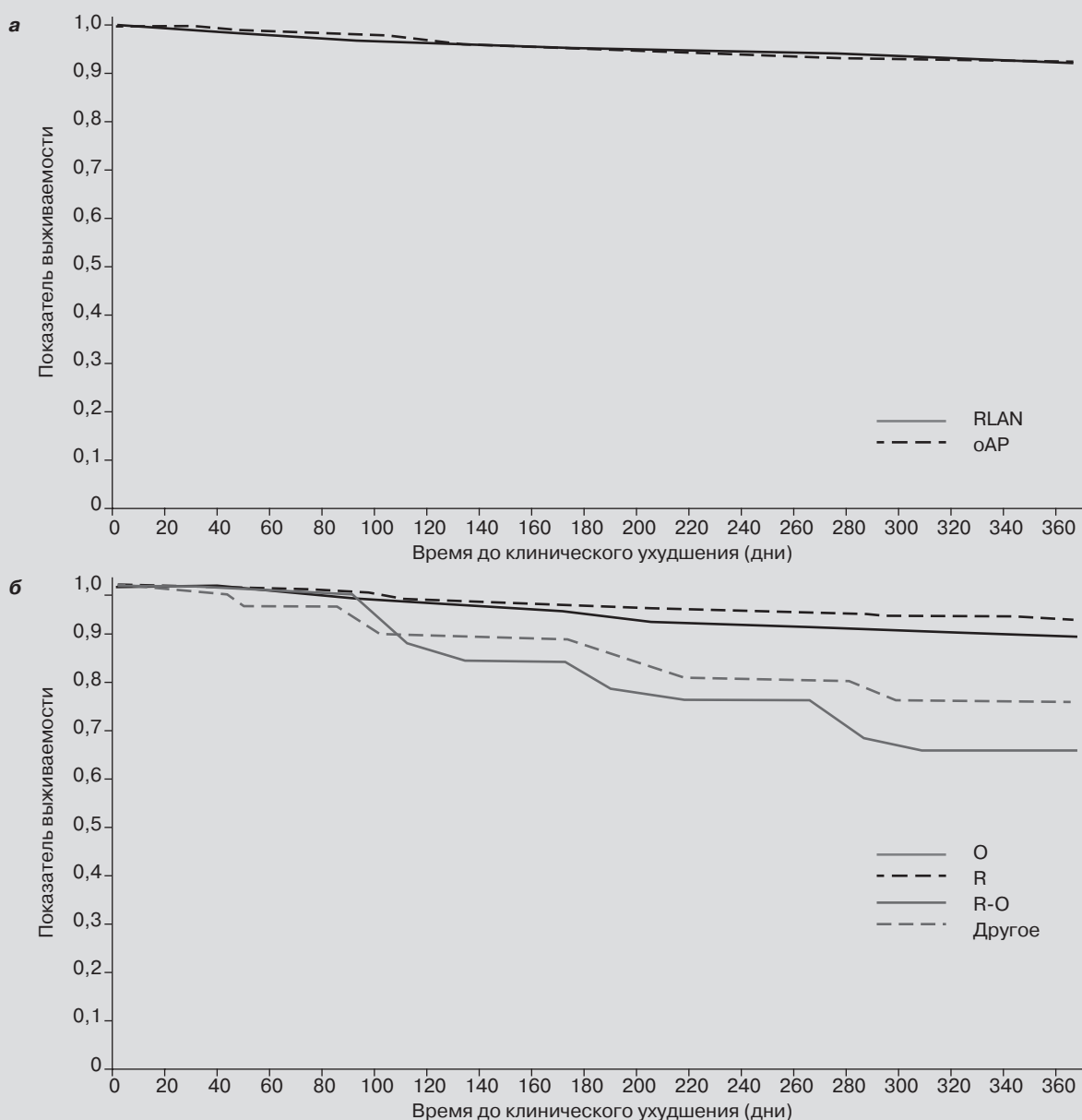
RLAT – пролонгированный инъекционный рисперидон.

ми за несколько месяцев до смерти. Среди 11 смертельных исходов 6 были связаны с суицидом. Только в одном случае предполагалась связь с терапией антипсихотиками (одновременное лечение RLAT, пероральными флупентиксолом и зипрасидоном).

Среднее изменение веса в конце периода исходной терапии было одинаково низким в обеих группах:  $0,7 \pm 4,7$  кг в группе RLAT,  $0,5 \pm 6,0$  кг в группе oAP. Среди пациентов, получавших один и тот же препарат в ходе всего исследования ( $n = 288$  RLAT,  $n = 233$  oAP), среднее изменение массы тела составило  $0,9 \pm 5,2$  и  $0,6 \pm 6,7$  кг соответственно.

## Обсуждение

Для рассмотрения результатов настоящего исследования в контексте недавних мета-анализов и методических публикаций важно понимать, что РКИ (как правило, используемые в качестве субъектов мета-анализа) представляют собой контролируемые ситуации, в которых пациенты соответствуют строгим критериям включения и исключения. В РКИ пациенты регулярно наблюдаются, получают дополнительную помощь на протяжении всего исследования. Им неоднократно напоминают о необходимости придержи-



**Рисунок 4.** Кривые Каплана – Мейера для первого клинического ухудшения в группах RLAT и оAP (а) и с распределением по схеме замены терапии (б)

оAP – пероральный антипсихотик; RLAT – пролонгированный инъекционный рисперидон; O – терапия, отличающаяся от RLAT; R – RLAT; R-O – замена RLAT на другой вид терапии.

живаться пероральной антипсихотической терапией. Подобные условия не в полной мере отражают повседневную клиническую действительность и, вероятно, не могут являться идеальной экспериментальной моделью для сравнения депонированных и пероральных антипсихотиков [15]. В недавнем систематическом обзоре [14] показано, что сравнительная эффективность различных лекарственных форм антипсихотиков во многом зависит от дизайна исследования. В наблюдательных исследованиях, отражающих повседневную клиническую практику, неоднократно показано преимущество депонированных форм над пероральными, в то время как в классических РКИ значимых различий не обнаружено [8, 16, 21].

Нерандомизированный дизайн, отражающий тенденции назначения антипсихотиков в реальной клинической практике, привел к тому, что пациенты, ко-

торым на исходном уровне назначался RLAT, имели большую продолжительность госпитализации в предыдущие 6 месяцев, более высокую тяжесть симптомов, более низкий уровень функционирования, больше злоупотребляли ПАВ и были менее привержены терапии, чем пациенты, которым на исходном уровне был назначен оAP. Эти находки соответствуют ранее опубликованным наблюдениям [17, 20]. Последующая терапия RLAT была связана с меньшей продолжительностью госпитализации в сравнении с оAP. Эта находка поддерживает уже опубликованные данные РКИ и наблюдательных исследований, свидетельствующих о преимуществе RLAT [1, 2, 7, 8, 16, 21]. Отметим, что результаты одного исследования противоречат результатам упомянутых выше шести других исследований, что объяснимо дизайном исследования [23]. Пациенты, получающие RLAT, имели более благопри-

ятный клинический исход по общему баллу, а также позитивной и негативной подшкалам CGI-SCH, по уровню функционирования, а также степени удовлетворенности терапией (по сравнению с оАП). И для RLAT, и для оАПs в целом была характерна хорошая переносимость. В обеих группах показано сопоставимое число выбываний в связи с НЯ. Болезненность в месте инъекции была менее характерна для введения в ягодичную мышцу по сравнению с введением в дельтовидную мышцу, что соответствует предшествующим наблюдениям [12]. В настоящем исследовании не обнаружено неожиданных проблем, связанных с безопасностью антипсихотиков.

В 12-месячном проспективном периоде большинство пациентов получали RLAT, оАП либо переводились с RLAT на оАП. Пациенты, которые получали оАП на исходном уровне, с большей вероятностью в дальнейшем переводились на отличную от RLAT терапию, чем на RLAT. Удивительно малое число пациентов (3 %), начавших лечение препаратом, отличным от RLAT, перешли на RLAT. В настоящем исследовании не изучалось количество пациентов в категории О, которые могли быть переведены на другие виды инъекционной пролонгированной терапии, отличной от RLAT. Столь небольшое число пациентов, переведенных с оАП на RLAT, является неожиданным и может свидетельствовать о том, что пролонгированные инъекционные антипсихотики не часто рассматриваются клиницистами как подходящий вариант терапии. Кроме того, нельзя исключить влияние других клинических и неклинических факторов (в том числе стоимость лечения). В современных клинических рекомендациях подчеркивается, что перевод на инъекционные антипсихотики способствует улучшению комплаентности [3, 4, 10]. В недавнем отчете Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) сообщается, что частота назначения инъекционных антипсихотиков варьируется в разных географических регионах. Показано, что инъекционные пролонги чаще используют в Великобритании и Австралии и реже – в США и Франции [10]. У многих пациентов перевод на инъекционные пролонги может принести дополнительные преимущества, в частности, у тех из них, которые недостаточно реагируют на пероральную терапию.

Сложные схемы замены терапии, наблюдаемые в настоящем исследовании, отражают непростой процесс поиска подходящей терапии в реальной клинической практике. В целом, чем более сложной была схема замены терапии, тем менее благоприятным был клинический исход. Предполагается, что пациенты, которым требуется частая смена терапии, относятся к неблагоприятной категории больных с изначально

**Таблица 4.** Возникшие после начала лечения нежелательные явления (НЯ)

Нежелательные явления	RLAT (n = 561)	оАП (n = 522)
Любые	180 (32,1 %)	197 (37,7 %)
Серьезные	60 (10,7 %)	52 (10,0 %)
<i>НЯ, развившиеся у более 2 % пациентов</i>		
Прибавка массы тела	28 (5,0 %)	29 (5,6 %)
Психотическое расстройство	15 (2,7 %)	21 (4,0 %)
Обострение шизофрении	14 (2,5 %)	16 (3,1 %)
Тревога	13 (2,3 %)	14 (2,7 %)
Бессонница	5 (0,9 %)	16 (3,1 %)
Сонливость	2 (0,4 %)	13 (2,5 %)

Данные представлены в следующем формате: n (%). Наиболее частыми НЯ у пациентов в группах RLAT и оАП являлись обострение шизофрении (2,3 и 2,7 % соответственно) и психотическое расстройство (2,1 % в обеих группах).

более низкой комплаентностью и худшим реагированием на лечение. В настоящем исследовании у пациентов с частой заменой терапии показаны худшие результаты по эффективности и переносимости. Это может указывать на то, что неоднократная замена различных оАП не является оптимальной тактикой. Сравнение монотерапии и полифармакотерапии было ограничено в связи с неоднозначным определением полифармакотерапии. В некоторых случаях факт полифармакотерапии был связан с коротким периодом «перекрестного титрования» различных препаратов. Нельзя также исключить того, что врачи не соблюдают надлежащие рекомендации по замене терапии, дозировкам и промежуткам между назначением препаратов. Этот феномен можно объяснить различием в уровне знаний прикладной фармакологии, а также недостатком понимания и мотивации к лечению среди пациентов в этой «неблагоприятной» когорте.

#### Ограничения исследования

Интерпретация данных настоящего исследования была ограничена некоторыми факторами. Настоящее исследование было нерандомизированным, что могло повлечь за собой систематическую ошибку при распределении по группам лечения. Регистрация данных проводилась в фиксированные моменты времени, ограниченные 3-месячными интервалами. Это ограничивало документирование и интерпретацию данных о замене терапии в промежуточные периоды. Безусловно, неинтервенционный дизайн приближает

**Таблица 5.** Возникшие после начала лечения нежелательные явления (НЯ), распределенные в соответствии со схемой замены антипсихотиков

	R (n = 426)	O (n = 490)	R-O (n = 105)	Другое (n = 63)
Не менее 1 НЯ	132 (31,0 %)	214 (43,7 %)	67 (63,8 %)	44 (69,8 %)
Не менее 1 тяжелого НЯ	20 (4,7 %)	34 (6,9 %)	18 (17,1 %)	13 (20,6 %)
Не менее 1 серьезного НЯ	43 (10,1 %)	66 (13,5 %)	32 (30,5 %)	27 (42,9 %)
Отмена терапии в связи с НЯ	21 (4,9 %)	67 (13,7 %)	42 (40,0 %)	17 (27,0 %)

Данные представлены в следующем формате: n (%). НЯ – нежелательные явления; R – пролонгированный инъекционный рисперидон; O – другой медикамент (отличный от R).

результаты к реальной клинической практике. Тем не менее для такого дизайна характерна неоднородность данных, связанная с частой заменой терапии. Это приводит к дополнительным сложностям при анализе и интерпретации результатов. Другим важным ограничением является то, что в настоящее исследование не вошли пациенты, получающие терапию клозапином.

## Выводы

В исследовании InORS показано преимущество RLAT над пероральными антипсихотиками (преимущественно АВП), что подкрепляет результаты уже опубликованных РКИ и наблюдательных исследова-

ний. Кроме того, в настоящем исследовании показано, что частая смена антипсихотиков связана с менее благоприятным клиническим исходом. Полученные результаты могут быть полезны при разработке клинических рекомендаций по выбору антипсихотической терапии среди пациентов с шизофренией. Недостаточная критичность и низкая мотивация к лечению являются неотъемлемыми характеристиками этого заболевания. Поэтому целесообразным представляется разработка новых стратегий, которые смогли бы поддержать преимущества пролонгированных инъекционных антипсихотиков, в частности их способность повышать удовлетворенность терапией и комплаентность.

## Список литературы

1. Apiquian R., Córdoba R., Lauzá M. Clinical outcomes of long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia: six-month follow-up from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry in Latin America // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2010. – Vol. 7. – P. 19–26.
2. Asseburg C., Willis M., Löthgren M., Seppälä N., Hakala M., Persson U. Hospitalization utilization and costs in schizophrenia patients in Finland before and after initiation of risperidone long-acting injection // *Schizophr Res Treatment.* – 2012. – 791468.
3. Barnes T.R. Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 567–620.
4. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L., Noel J.M., Boggs D.L., Fischer B.A. et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements // *Schizophr Bull.* – 2010. – Vol. 36. – P. 71–93.
5. Cañas F., Möller H.J. Long-acting atypical injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability review // *Expert Opin Drug Saf.* – 2010. – Vol. 9. – P. 683–697.
6. Fusar-Poli P., Kempton M.J., Rosenheck R.A. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 57–66.
7. Gaebel W., Schreiner A., Bergmans P., de Arce R., Rouillon F., Cordes J. et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open-label randomized clinical trial // *Neuropsychopharmacology.* – 2010. – Vol. 35. – P. 2367–2377.
8. Grimaldi-Bensouda L., Rouillon F., Astruc B., Rossignol M., Benichou J., Falissard B. et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General Study of Schizophrenia (CGS) // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 134. – P. 187–194.
9. Haro J.M., Kamath S.A., Ochoa S., Novick D., Rele K., Fargas A. et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 2003. – Vol. 416. – P. 16–23.
10. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Genthof B., Gattaz W.F. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic induced side effects // *World J Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 14. – P. 2–44.
11. Hong J., Novick D., Brugnoti R., Karagianis J., Dossenbach M., Haro J.M. Clinical consequences of switching from olanzapine to risperidone and vice versa in outpatients with schizophrenia: 36-month results from the Worldwide Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (W-SOHO) study // *BMC Psychiatry.* – 2012. – Vol. 12. – P. 218.
12. Hough D., Lindenmayer J.P., Gopal S., Melkote R., Lim P., Herben V. et al. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1022–1031.
13. Kemp R., Kirov G., Everitt B., Hayward P., David A. Randomised controlled trial of compliance therapy. 18-month follow-up // *Br J Psychiatry.* – 1993. – Vol. 172. – P. 413–419.
14. Kirson N.Y., Weiden P.J., Yermakov S., Huang W., Samuelson T., Offord S.J. et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs // *J Clin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74. – P. 568–575.
15. Kishimoto T., Robenzadeh A., Leucht C., Leucht S., Watanabe K., Mimura M. et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40. – P. 192–213.
16. Lambert T., Emmerson B., Hustig H., Ressler S., Jacobs A., Butcher B. et al. Long acting risperidone in Australian patients with chronic schizophrenia: 24-month data from the e-STAR database // *BMC Psychiatry.* – 2012. – Vol. 12. – P. 25.
17. Lang K., Meyers J.L., Korn J.R., Lee S., Sikirica M., Crivera C. et al. Medication adherence and hospitalization among patients with schizophrenia treated with antipsychotics // *Psychiatr Serv.* – 2010. – Vol. 61. – P. 1239–1247.
18. Leucht C., Heres S., Kane J.M., Kissling W., Davis J.M., Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomized long-term trials // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 127. – P. 83–92.
19. Macfadden W., DeSouza C., Crivera C., Kozma C.M., Dirani R.D., Mao L. et al. Assessment of effectiveness measures in patients with schizophrenia initiated on risperidone long-acting therapy: the SOURCE study results // *BMC Psychiatry.* – 2011. – Vol. 11. – P. 167.
20. Olivares J.M., Rodriguez-Morales A., Diels J., Povey M., Jacobs A., Zhao Z. et al. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) // *Eur Psychiatry.* – 2009. – Vol. 24. – P. 287–296.
21. Peuskens J., Olivares J.M., Pecenek J., Tuma I., Bij de Weg H., Eriksson L. et al. Treatment retention with risperidone long-acting injection: 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries // *Curr Med Res Opin.* – 2010. – Vol. 26. – P. 501–509.
22. Risperdal® Consta® prescribing information, 2012. Available from: <http://www.janssens.com/risperdal/risperdal-prescribinginformation>.
23. Rosenheck R.A., Krystal J.H., Lew R., Barnett P.G., Fiore L., Valley D. et al. and the CSP555 Research Group. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia // *New Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 842–851.
24. Rubio G., Martínez I., Ponce G., Jiménez-Arriero M.A., López-Muñoz F., Álamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopentixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity // *Can J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 51. – P. 531–539.
25. Schwartz R.C. Concurrent validity of the Global Assessment of Functioning Scale for clients with schizophrenia // *Psychol Rep.* – 2007. – Vol. 100. – P. 571–574.
26. Tiihonen J., Haukka J., Taylor M., Haddad P.M., Patel M.X., Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 168. – P. 603–609.
27. Vernon M.K., Revicki D.A., Awad A.G., Dirani R., Panish J., Canuso C.M. et al. Psychometric evaluation of the Medication Satisfaction Questionnaire (MSG) to assess satisfaction with antipsychotic medication among schizophrenia patients // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 118. – P. 271–278.

## Long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in patients with schizophrenia: results from a prospective, 1-year, non-interventional study (InORS)

Andreas Schreiner, Anders Svensson, Robert Wapenaar, Pierre Cherubin, Patricia Princet, Larisa Serazetdinova, Mathias Zink

**SUMMARY: Objective.** To explore differences in outcomes for patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting treatment (RLAT) or oral antipsychotics (oAP). **Methods.** The International Observational Registry on Schizophrenia (InORS) explored flexible doses of newly initiated RLAT and oAPs for adults with schizophrenia, exploring 6-month retrospective hospitalization data and 12-month prospective medication use, outcomes, and tolerability. Efficacy outcomes included hospitalizations, the Clinical Global Impression of Schizophrenia (CGI-SCH), and the Global Assessment of Functioning (GAF). Medication switch patterns were also analyzed. **Results.** Data were analyzed from 1083 patients (561 RLAT, 522 oAP). At baseline, RLAT patients had higher symptom severity, greater functional impairment, and poorer compliance. Percentages of patients hospitalized were similar between groups, and median duration per hospitalization decreased after RLAT initiation and with oAP. The difference in duration of hospitalization between the retrospective and prospective period was significantly better with RLAT ( $p = 0.002$ ). Mean CGI-SCH change from baseline was significantly better for RLAT vs. oAP patients for overall, positive, and negative symptom scores ( $p < 0.05$ ). Mean functional improvement from baseline was significantly higher with RLAT vs. oAP ( $p < 0.001$ ). **Conclusions.** Hospitalizations and symptomatic and functional outcomes were better with RLAT vs. oAP; frequent medication switches were associated with less favourable outcomes. **KEY WORDS:** oral antipsychotics, long-acting risperidone, long-term treatment, observational, schizophrenia.



# Методы коррекции нарушений социального познания при шизофрении\*

Рычкова О.В.

ФГБУ «Московский НИИ психиатрии», Москва, Россия

Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ:** В течение последних десятилетий в зарубежной литературе отмечается рост интереса к изучению нарушений социального познания у больных шизофренией. Существует множество эмпирических данных, свидетельствующих о значительных нарушениях социального познания при шизофрении (таких как нарушения распознавания эмоций, понимания социальных ситуаций, нарушений «модели психического» и др.). Способности из числа относящихся к социальному познанию имеют первостепенное значение для успешных межличностных контактов и общения пациентов с шизофренией, поэтому важно найти эффективные методы коррекции нарушений социального познания. Целью статьи стал обзор вариантов коррекционных программ, предназначенных для компенсации нарушений социального познания у больных шизофренией. Наш обзор предоставил повод для оптимизма в отношении этих вмешательств, показывая, что все подобные мишене-ориентированные вмешательства могут приводить к заметному улучшению навыков социального познания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** шизофрения, социальный интеллект, нарушения социального познания, социальная ангедония, социальная компетентность.

**КОНТАКТ:** rychkovao@bk.ru

## Теоретические основы психологической коррекции при шизофрении

Развитие представлений о шизофрении привело к появлению в конце XX в. двух концепций, имеющих большое значение для построения программ психологической помощи больным. Первая концепция, концепция – нейрокогнитивного дефицита, возникла в результате появления большого числа эмпирических работ о нарушениях моторных и перцептивных процессов, пространственных функций, вербальной и невербальной памяти, общем дефиците контроля над деятельностью, затруднениями в ее произвольной регуляции, трудностях концентрации и распределения внимания у больных шизофренией. Результатом стало выделение нейропсихологических нарушений в качестве «третьей ключевой группы симптомов» шизофрении наряду с позитивными и негативными расстройствами [47]. Первоначально причиной подобных дефицитов считали болезненный процесс, что концептуально оформлено в идее о «нейротоксичности» шизофрении [76]. Позже когнитивные дефициты были выявлены у впервые заболевших шизофренией пациентов, у лиц с высоким риском развития шизофрении, а менее выраженные, но сходные по профилю неврологические и когнитивные нарушения обнаружили у близких родственников больных шизофренией [34, 36, 70]. Мягкие нейропсихологические нарушения стали интерпретировать как преморбидные, сцепленные с генетическими маркерами риска развития шизофрении, т. е. как проявления эндофенотипа, а шизофрения уверенно заняла свое место в числе расстройств «нейрокогнитивного» спектра [34].

Постепенно исследовательский фокус при изучении шизофрении стал смещаться в сторону вычленения особых когнитивных нарушений, касающихся

социального познания (social cognition), к числу которых относятся следующие.

1. Многочисленные феномены нарушения и искажения восприятия лицевой экспрессии, эмоций других людей, парамимических проявлений, т. е. нарушения социальной перцепции, описаны у пациентов с расстройствами шизофренического спектра [59, 66, 69 и др.].

2. Затруднения в понимании больными шизофренией ситуаций социального взаимодействия, неумение пациентов предвидеть развитие таких ситуаций, дефициты необходимых для указанного прогнозирования сценариев, несформированность поведенческих навыков разрешения сложных социальных ситуаций; т. е. дефициты социальных или коммуникативных навыков, коммуникативной компетентности [13, 16, 44, 45].

3. В поисках механизмов нарушений социального познания при шизофрении западные исследователи привлекли оригинальный концепт theory of mind («модель психического»), обозначающий особую способность субъекта понимать состояние других людей, как и собственное. Исследования данной способности широко представлены в области изучения шизофрении и смежных расстройств, например, раннего детского аутизма [10, 17, 18, 30 и др.]. С позиций данного подхода утверждается, что при шизофрении и аутистических расстройствах страдают репрезентации умственных состояний, касающиеся распознавания и отслеживания как собственных намерений человека, так и намерений, мыслей, убеждений, которые он приписывает другим. В публикациях последнего времени для обозначения сходных феноменов – способности субъекта отслеживать как собственные мыслительные процессы, так и мыслительные процессы других людей – используется термин metacognition («мета-когниции»). Дефицит данной способности также установлен у больных с расстройствами шизофренического спектра [48, 49].

\* Статья подготовлена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-18-03461).

4. В последние годы внимание к способности распознавать, осознавать, учитывать при построении взаимодействия, а также регулировать эмоции нашло отражение в концепте «эмоциональный интеллект» (ЭИ) [50], в структуре которого предлагают выделять несколько причастных к распознаванию эмоций и регуляции эмоционального состояния блоков. Ценность подхода состоит в том, что он позволяет структурировать сложную область психологических феноменов, представленную эмоциями, чувствами. Исследования ЭИ при психопатологических состояниях ведутся за рубежом и в нашей стране, описаны нарушения ЭИ у больных с расстройствами шизофренического спектра [7, 15].

Существуют и иные близкие к перечисленным концепты, как-то автобиографическая память, трактуемая как механизм, обуславливающий дефициты социального познания и взаимодействия при шизофрении [28, 55], нарушения «прагматики речи», затрудняющие построения социального взаимодействия больными шизофренией [46, 54], «макиавеллизм» как особая способность манипулировать окружающими людьми для достижения своих целей, также дефицитная симптоматика при шизофрении [51, 71], иные.

Важно, что этап сбора данных о сложной феноменологии нарушений социального познания и социального функционирования у больных шизофренией позади. Пришло время интегративных концепций, вот почему термин *social cognition* («социальная когниция») стал так популярен [70]. При этом составляющие «социальной когниции» определяются по-разному в отношении обобщенности, глубины, детализированности описаний, включаемых эмпирических феноменов, а диагностируются также с помощью самого разного психодиагностического и клинического инструментария.

Нельзя не отметить возрастающий вклад нейронауки в изучение нейрокогнитивных процессов, обеспечивающих познание социальных объектов. В этой области был предложен нейропсихологический концепт *social brain* («социальный мозг»), претендующий на роль механизма, объясняющего специфику социального познания и поведения человека. В рамках данного направления проводятся систематические исследования в поисках структурной основы и нейрофизиологических механизмов процессов социального познания на материале испытуемых разного возраста, включая лиц, страдающих психопатологическими расстройствами, в том числе шизофренического спектра [8, 9].

Безусловно, основным методом лечения больных с шизофренией остается психофармакотерапия, но если позитивные симптомы хорошо поддаются воздействию нейролептиков, роль последних в преодолении негативных симптомов и когнитивных нарушений гораздо менее очевидна. Исследования последних лет свидетельствуют, что атипичные антипсихотические препараты (такие как оланзапин, рисперидон и клозапин) могут оказывать благоприятное влияние на негативные симптомы и когнитивные нарушения, в том числе на показатели внимания, беглости речи, но в отношении дефицитов социального познания данные о позитивном влиянии фармакотерапии неубедительны [4–6, 37, 38, 62]. Поэтому в практике психиатрической помощи больным

в западных странах большое внимание уделяется психологической коррекции и психотерапии, причем особенно активно эти методы используются для преодоления нарушений именно социального познания.

## Варианты программ коррекции нарушений «social cognition»

**Cognitive remediation therapy**, или «когнитивная реабилитация» – одна из первых программ, направленных на преодоление нарушений процессов обработки информации (термин «когнитивная» здесь используется в академическом значении этого слова). Развившаяся на основе концепции нейрокогнитивного дефицита когнитивная реабилитация сейчас часто включается в планы широких реабилитационных программ, сочетается с другими видами воздействия, например с трудотерапией [20, 33, 79–81]. Программы содержат упражнения для тренировки памяти, внимания, так называемых исполнительских функций, объединенные в ряд модулей с постепенным усложнением необходимой для выполнения заданий деятельности – что важно для закрепления достигнутых положительных изменений функций и генерализации эффекта [21].

Создатели указанных программ рекомендуют исключать пациентов с выраженной продуктивной психосимптоматикой и тренировать те навыки, которые более страдают. Используется индивидуальная работа, частые и регулярные встречи с больными (до пяти занятий в неделю), нередко в сочетании с процедурами трудотерапии, подобранными таким образом, чтобы тоже развивать нарушенные способности. В интервенциях данного вида больше внимания уделяется когнитивным процессам как таковым, нежели содержанию мышления и деятельности, хотя последние могут учитываться. На сегодняшний день когнитивную коррекцию можно определить как общепризнанную, включаемую в реабилитационные программы, причем она хорошо сочетается с другими видами воздействия. Наиболее верифицировано влияние этого вида интервенций на собственно когнитивные процессы, хотя есть данные о вкладе в социальное познание и функционирование [52].

Широкую известность получила **Integrated psychological therapy (IPT)** – «интегративная психологическая терапия», названная так за ориентацию на улучшение широкого круга когнитивных и связанных с социальным познанием способностей, социальных навыков у больных шизофренией [22, 67]. Главная идея подхода – иерархия способностей: простые когнитивные навыки признаны фундаментом, над которым надстраивается социальное познание, более сложное, подверженное влиянием эмоций, переживаний, а потому особо уязвимое для нарушений, и уже на его основе строится сложное межличностное поведение, осуществляемое человеком. Социальное познание – медиатор между нейрокогнитивными нарушениями и социальным функционированием больных, поэтому навыки пациентов восстанавливаются поэтапно, снизу вверх. Программа IPT включает ряд модулей или подпрограмм.

1. Когнитивная дифференциация направлена на тренировку переключения и сосредоточения внимания, развитие навыка удержания вербальной инфор-

мации, в том числе с использованием мнемотехнических приемов, тренировку способности к легкости ассоциирования и точности при формировании понятий. Используются групповые упражнения, приемы методичного и последовательного обучения нужным навыкам.

2. Способности второй группы обеспечивают точное восприятие человеком эмоционального состояния окружающих в разных социальных ситуациях. Такое восприятие требует опознания мимического и парамимического сопровождения переживаемых другим человеком эмоций; для тренировки используются групповые упражнения, специальные материалы в виде слайдов, изображений социальных ситуаций.

3. Подпрограмма развития вербальной коммуникации и связанных с ней когнитивных процессов в качестве основы имеет техники активного слушания, тренировки точности понимания и интерпретации речи окружающих, обучение навыкам построения ответных реплик (очевидно, что для тренировки способностей этого модуля необходимы навыки, усвоенные или скорректированные в двух предыдущих подпрограммах).

4. Подпрограмма собственно социальных навыков предполагает развитие социальной компетентности в более широком смысле и строится на основе ролевых тренингов, разыгрывания участниками различных ситуаций, с последующим выходом в полевые условия и эмпирической проверкой новых стратегий поведения в социальной среде.

5. Подпрограмма обучения новым и эффективным стратегиям решения сложных межличностных проблем вводит алгоритм: расчленение проблемы на частные, мелкие, выделение этапов решения, постановка конкретных задач, выбор способов решения этих задач.

Каждая подпрограмма включает большое число специальных упражнений, выполняемых пациентами; упражнения градуированы по сложности, а их выполнение может быть сразу оценено. Структурированная групповая активность, интенсивная и предъявляющая высокие требования как к познавательным способностям, так и к уровню включенности и активности пациента, правильная логика построения работы, возможность тщательной оценки больного при подборе групп (с опорой на оценку уровня когнитивного функционирования), разработанные правила ведения группы привели к тому, что эффективность программ оказалась убедительной. В качестве частного момента была доказана значимость когнитивного функционирования как медиатора повышения социальной компетентности. Эмпирические данные свидетельствуют о большей частоте использования таких программ в амбулаторном звене помощи больным шизофренией, и о достижении тем более существенного улучшения состояния пациентов, чем более обширными по числу подпрограмм были интервенции [14, 35, 67].

**Тренинг когнитивных и социальных навыков (ТКСН)** – оригинальная программа, предложенная отечественными учеными, ориентированная на работу с больными шизофренией и созданная на основе оригинальной модели нарушений когнитивной сферы при данном заболевании. Опираясь не только на работы западных исследователей, клиницистов и психотерапевтов, но и на недооцененные в период

их выхода труды отечественных ученых, посвященные различным аспектам нарушений социального познания при шизофрении [1, 3, 11, 12], авторы программы доказывают важность более широкого взгляда на коррекцию дефицита когнитивных и социальных навыков. По их мнению, необходим системный взгляд на нарушения психической деятельности при шизофрении, с поиском закономерностей возникновения нарушений и их стабилизации. Особое значение при этом уделяется личностным, мотивационным факторам нарушений когнитивной сферы, что отвечает традиции и методологическим разработкам отечественной психологии [2].

Указанные положения отражены в подпрограммах, включенных в тренинг и содержащих не только направленные на тренировку внимания и памяти, но и подпрограмму, определенную как «Развитие коммуникативной направленности мышления и способности к кооперации» [13]. Последняя подпрограмма обеспечивает улучшение рефлексивной составляющей мышления, часто страдающей у больного шизофренией [12], корректирует мотивационную направленность. Логичным продолжением такой работы становятся техники, последовательно направленные на тренировку «социального восприятия», «вербальной коммуникации», «социальных навыков»; перечисленные группы упражнений составляют содержание соответствующих подпрограмм. Завершает программу «эмоциональная саморегуляция», позволяющая перейти к личности больного, что служит основой для закрепления достигнутого в тренинге улучшения когнитивного и социального функционирования.

**Cognitive Enhancement Therapy (CET)**, или «когнитивная улучшающая терапия», соединила приемы тренинга когнитивных процессов на основе компьютерных технологий и тренинга социального познания [19, 41, 42]. Основой построения программы стал «принцип мастерства», когда навыки тренируются до тех пор, пока не будут удовлетворительно отработаны. Показания для проведения этого относительно сложного вида психологической коррекции есть у пациентов с шизофренией, находящихся в ремиссии, не имеющих коморбидных наркологических заболеваний, без признаков значительного интеллектуального снижения (IQ не менее 80). В основу программы CET были положены принципы нейропсихологической реабилитации пациентов с травматическими локальными поражениями головного мозга, поэтому CET учитывает характер нарушений познавательных процессов и присущий пациенту патологически измененный когнитивный стиль. Последний может быть обедненным, дезорганизованным (хаотичным) или ригидным и по-разному нарушает процессы переработки информации; для каждого случая этот стиль должен быть изменен по-своему. Программы тренинга позволяют подходить к улучшению функций индивидуально: при обедненном типе восприятия направить усилия на то, чтобы дорабатывать подобные упрощенные схемы до более полного, «выпуклого» видения социальных объектов. Лиц с хаотичным когнитивным стилем CET позволяет научить фокусироваться на главном, удерживать внимание на основной линии рассуждений, планировать дальнейшие действия. Наконец, для лиц с ригидным когнитивным стилем обучение концентрируется на генерировании

альтернатив, достижении большего разнообразия и гибкости суждений [41].

Разработчики программы полагают главным в ней развитие способности к метапознанию («*metacognition*»), т. е. навыков рефлексии и произвольности, но параллельно тренируются и более простые навыки внимания, памяти, скоростные и динамические параметры деятельности [40]. В среднем программа включает 75 часовых индивидуальных занятий с использованием компьютерных технологий и 56 групповых сессий длительностью по 90 минут. Групповые и индивидуальные занятия сочетаются, что дает возможность отработать на основе постепенно улучшающихся нейрокогнитивных функций более сложные навыки из числа социально-когнитивных и обеспечивающих социальное взаимодействие. Исследования показали, что СЕТ приводит к значимому улучшению показателей нейропсихологических и показателей социального функционирования у больных [29, 39].

#### **Social cognition enhancement training (SCET)**

более прицельно направлена на улучшение социального функционирования больных, и предполагает, по мнению авторов, отбор пациентов без психотической симптоматики и коморбидных наркологических заболеваний [26]. В ходе проведения 36 занятий по 90 минут каждое в режиме два раза в неделю пациенты обучаются правильно оценивать социальные ситуации, понимать намерения и состояния других людей (*theory of mind*), видеть перспективы взаимодействия. Здесь также использован принцип постепенного усложнения заданий, и весь курс разделен на три уровня: элементарный, средний и высокий. В качестве материала используются оригинальные компьютерные программы на основе мультимедиа, где задача опознания эмоций или понимания намерения персонажа решается в контексте конкретной социальной ситуации, а участники могут также обсудить возникшие у них версии и варианты стратегического разрешения сложных социальных ситуаций. Поскольку данный вид коррекционной работы внедряется недавно, оценки его эффективности имеют предварительный характер.

Особое место занимает когнитивно-бихевиоральная психотерапия психотических расстройств (**Cognitive-behavioral therapy – CBT**). Получившая широкую известность как метод лечения аффективных расстройств, СВТ должна была рано или поздно обратиться к помощи больным из других клинических групп. Не имея возможности подробно изложить историю становления данного варианта терапии, укажем, что на сегодняшний день она хорошо зарекомендовала себя для разных категорий больных шизофренией, и с помощью модифицированных техник СВТ удается справляться даже с продуктивными симптомами [25, 31, 72–74]. Работа с глубинными убеждениями пациентов позволяет уменьшить интенсивность галлюцинаторной и бредовой продукции, уменьшить выраженность сопутствующей депрессии, переживаемого стресса и усилить приверженность психофармакотерапии у больных шизофренией [75]. Есть также данные об уменьшении выраженности негативной симптоматики с помощью СВТ [65]. Заметим, что СВТ не ориентирована непосредственно на улучшение навыков социального познания, но, обращаясь к личности пациента, она

использует те личностные факторы, которые значимо влияют на социальное познание. Это касается убеждений пациентов (в том числе параноидных), мотивации (включая причастную коммуникации), когнитивных схем и убеждений, описывающих межличностный контекст – как его видит пациент. Недостатками СВТ в сравнении с иными коррекционными программами являются индивидуальный формат, невозможность унификации процедур, а потому затратность. В качестве основных компонентов СВТ можно выделить:

- установление терапевтического альянса, мотивирование на работу и удержание в терапии;
- развитие копинг-стратегий, в том числе приемов совладания с симптомами заболевания;
- переработку опыта психоза: оценку бредовых убеждений пациента и поиск альтернативных объяснительных моделей событий, при необходимости – психообразование пациента;
- работу с продуктивными симптомами и преодоление типичных логических ошибок больных;
- преодоление депрессии и иных симптомов сопутствующих аффективных расстройств, заниженной самооценки, самостигматизации;
- формирование навыков регуляции своего состояния и преодоления рецидива психоза.

Данные о применении СВТ и ее эффектах выглядят убедительными, подтверждены мета-обзорами [63, 65, 73], хотя для отечественных авторов сама постановка задачи психотерапевтического воздействия на продуктивные симптомы выглядит до настоящего времени экзотичной.

Более лаконичным вариантом психотерапии следует признать **Personal therapy for schizophrenia (PT)**, или ориентированную на личность психотерапию [43]. Основной целью РТ является идентификация стрессовых влияний с последующим изменением восприятия стрессоров и превенцией рецидивов заболевания; вариант пригоден для пациентов в ремиссии. Создатели указанной психотерапии акцентируют важную роль фактора социальной поддержки для благополучия пациентов, отмечают важность достижения удовлетворительной социальной адаптации больных. Поэтому на начальном этапе терапии, после установления прочного альянса, пациенту предлагается в доступной форме психообразовательный блок, дающий представление о том, что с ним происходит, каковы признаки заболевания, его варианты, что значит переживание стресса и каковы способы копинга со стрессом. Затем, при постоянном поддержании ремиссии, пациента обучают навыкам совладания с сохраняющимися симптомами (негативными, аффективными), а также развивают навыки, необходимые для социальной жизни, поддержания отношений с близкими (тренинг социальных навыков, навыков уверенного поведения, иных), и навыки саморегуляции (в том числе релаксации). На завершающей фазе РТ актуализируют сложные социальные навыки (разрешения конфликтов, решения проблемных ситуаций), а при возможности восстанавливают профессиональные навыки больного.

В последние годы предложена программа **Functional cognitive-behavioral therapy (FCBT)**, т. е. программа функциональной когнитивно-бихевиоральной терапии, отражающая существующую тенденцию к технологизации психотерапии, постро-

ению четких краткосрочных и мишене-ориентированных форматов интервенций [23]. Данный вариант описан как «краткосрочная индивидуализированная психотерапия пациентов с расстройствами шизофренического спектра, направленная на преодоление остаточных симптомов, препятствующих функционированию больных, особенно – социальному» [60]; заметим, что задача превенции рецидива здесь не обозначена как основная. Частота сессий – 16 еженедельных, и на завершающем этапе – 4 сессии через две недели. Фокусы лечения в начальный период обычные – установление и поддержание контакта. Однако в дальнейшем предлагается осуществлять более прицельные интервенции для преодоления тех установок, барьеров, которые препятствуют коммуникациям пациента, включая симптомы бреда, нарушения восприятия, малоадаптивные копинг-стратегии (избегания, уклонения от контактов, пассивности, иные). В противовес традиционной когнитивно-бихевиоральной психотерапии, здесь предполагается более высокая активность психотерапевта, например, при проведении психообразования пациента или планировании мероприятий по улучшению социального функционирования. Первые данные об эффективности такого варианта психотерапии обнадеживающие, но исследователи признают необходимость дальнейшего развития техник [24].

Указанная выше тенденция к технологизации обусловила возникновение и такого лаконичного вида психологической коррекции, как тренинг распознавания эмоций – **Training of affect recognition (TAR)** [78]. Из названия программы очевиден ее основной фокус, а обучение предлагается проводить в небольших по числу участников группах (например, один терапевт работает с двумя пациентами), что возможно организовать как для находящихся в условиях стационара больных, так и при амбулаторном ведении. Оптимальна работа с пациентами без значительной активной психосимптоматики, проводимая краткими сессиями (по 45 минут) два или более раз в неделю, общим числом 12 сессий. В работе активно используются компьютерные технологии, позволяющие как оценивать состояние способности пациента к распознаванию различных эмоций, так и тренировать эту способность. Данные эмпирической проверки эффектов рассматриваемого варианта коррекции свидетельствуют не только об улучшении способности больных шизофренией распознавать эмоции, но и о генерализации данного эффекта с постепенным улучшением показателей по другим параметрам социального познания, таким как theory of mind, социальная компетентность и социальное функционирование в целом [77]. Эффекты подобных тренинговых программ подтверждают и данные нейронаук [64].

Высоко специализированной программой является также когнитивно-бихевиоральный тренинг социальных навыков – **Cognitive-behavioral social skills training (CBSST)** [53]. Этот вариант тренинга опирается на традиционную когнитивно-бихевиоральную психотерапию и на широко известный и используемый для разных категорий реципиентов (отнюдь не только в клинической практике) тренинг социальных навыков. CBSST был предложен для пациентов с серьезными психическими расстройствами (включая шизофрению) в возрасте второй половины жизни, поскольку для таких больных совершенствование на-

выков социального познания и поведения наталкивается на дополнительное сопротивление, связанное с рядом причин. В числе последних не только утрата обучаемости и гибкости, присущих лицам молодого возраста, но и предубеждение в отношении психотерапии, часто наблюдаемое у лиц старшего возраста, разочарование в возможностях изменения своего состояния, а также накопление связанных с возрастом и длительным лечением проблем (госпитализм, патологические привычки, лишний вес, ухудшение физического состояния и др.).

Программа предполагает развитие поведенческих навыков, необходимых для поддержания у больного мотивации на лечение и поведения, связанного с выполнением врачебных рекомендаций (включая организацию приема медикаментов пациентом), на оптимизацию его контакта со специалистами, а также формирование навыков саморегуляции и управления симптоматическим поведением (через анализ состояния, обнаружение сигналов приближающегося обострения), и расширение арсенала средств совладания со стабильными резидуальными симптомами заболевания. CBSST состоит из ряда относительно независимых модулей, что позволяет компоновать программу с учетом запросов и нужд конкретного больного, и относится к краткосрочным интервенциям – обобщается 12 еженедельных сессий. Результаты оценки эффективности свидетельствуют о значимом росте мотивации к лечению, уровня самоуважения и удовлетворенности жизнью у больных и о возможности включать такой вид интервенций в более широкие реабилитационные программы [32, 82].

**Social Cognition and Interaction Training (SCIT)**, или тренинг социального познания и межличностного взаимодействия, является еще одной высоко специализированной программой. Этот тренинг создан группой канадских ученых, признанных в мире в качестве авторитетов в области нарушений социального познания при шизофрении [61, 70]. Интервенции адресованы больным шизофренией, включая обнаруживающих симптоматику параноидного круга, и предполагают компенсацию нарушений восприятия эмоций, сложных социальных ситуаций, дефицитов «модели психического», работу с искаженным атрибутивным стилем, достижение большей гибкости при восприятии социально-релевантных стимулов. Сессии данного вида интервенций групповые, длительностью около часа, до трех раз в неделю, общим числом в пределах 20. Создатели считают необходимым обучение больных правильному опознанию эмоций другого человека, при этом используется собственный опыт переживания больного, а также обучение навыкам распознавания невербальных признаков эмоционального состояния; анализ стиля приписывания причинности событий (каузальной атрибуции), присущего пациентам, в том числе манеры делать скороспелые выводы на основе субъективных допущений, не подвергая их логической или иной проверке (такой тип ошибок определяют как jumping to conclusions, или «прыжок к выводу», и часто обнаруживают у больных с расстройствами шизофренического спектра). Важно также интегрировать получаемые в ходе занятий знания в повседневный опыт пациента, для чего проводятся отдельные сессии на заключительном этапе. Оценка эффективности уверенно свидетельствует об улучшении всех показателей социального познания у больных с расстройст-

вами шизофренического спектра после проведения такого тренинга [27].

Предлагается для проведения с больными шизофренией и так называемый метакогнитивный тренинг – **Metacognitive training (MCT)** [57]. Создатели MCT полагают возможным через последовательное психообразование пациентов дать им представления об основных закономерностях искажений восприятия социально-релевантной информации (психообразование здесь включает не только и не столько теоретические модели, сколько многочисленные примеры таких искажений). Следующий пункт – доказательство негативных последствий подобных логических ошибок и предубеждений. Психотерапия проводится в группе, и появляется возможность использования примеров из личного опыта больных, причем очень важна атмосфера – игровая и ироничная, в этом случае работают техники мягкого оспаривания.

Поскольку MCT создается в последние годы, авторы могут опираться на изрядное число данных о специфических нарушениях социального познания при расстройствах шизофренического спектра и позиционировать свой метод как патогенетический, наиболее приближенный к специфическим когнитивным нарушениям пациентов данной группы. В числе используемых для построения интервенций данных названы все нарушения социального познания, приведенные нами выше, в начале настоящей статьи, а также представления об изменениях личности и идентичности больных шизофренией, их самосознания. Данные об эффективности выглядят оптимистично, причем подчеркивается, что указанный вариант психотерапии можно сочетать с другими, например, с более индивидуализированными программами [56].

## Заключение

Проведенный анализ свидетельствует не только о наличии большого числа различных программ психологической коррекции и психотерапии, направленных на преодоление нарушений социального познания при расстройствах шизофренического спектра, но и о значительной неоднородности предлагаемых интервенций. Вплоть до сегодняшнего дня можно видеть все новые предлагаемые различными исследовательскими группами варианты; в числе последних назовем **Combining Computerized Social Cognitive Training with Neuroplasticity-Based Auditory Training in Schizophrenia** [68] и **Online Social Cognitive Training Program** [58], предназначенные для больных шизофренией молодого возраста и опирающиеся на современные компьютерные технологии. Такое обилие инструментария психологической коррекции имеет как отрицательные, так и положительные стороны. Трудности сопоставления программ и выбора оптимальной для конкретного пациента программы уравниваются широким арсеналом используемых средств, а весьма неплохая эффективность многих интервенций, доказанная в эмпирических исследованиях, свидетельствует о высоком потенциале развития данного направления коррекционной работы. Полагаем, что настоящий обзор даст дополнительный импульс интересу отечественных ученых и практиков к психологической коррекционной работе с больными шизофренией и в перспективе позволит развивать и совершенствовать реабилитационное направление в психиатрии, столь востребованное пациентами и их родственниками.

## Список литературы

1. Елигулашвили Е.И. Роль общения в процессе взаимодействия личности с реальностью: дисс. ... канд. псих. наук. – Тбилиси, 1982. – 170 с.
2. Зейгарник Б.В. Патопсихология. – М., 1986.
3. Курек Н.С. Исследование эмоциональной сферы больных шизофренией на модели распознавания эмоций по невербальной экспрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1986. – № 12. – С. 1831–1836.
4. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. М., 2012.
5. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
6. Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Сулимов Г.Ю. Коррекция нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией при длительной антипсихотической терапии // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2002. – С. 110–126.
7. Плужников И.В. Эмоциональный интеллект при аффективных расстройствах: авт. дисс. ... канд. псих. наук. – М., 2010. – 34 с.
8. Рычкова О.В., Холмогорова А.Б. Концепция «социального мозга» как основы социального познания и его нарушений при психической патологии: в 2 ч. – Ч. II: Концепция «социальный мозг»: структурные компоненты и связь с психопатологией // Культурно-историческая психология. – 2012. – № 4. – С. 86–95.
9. Рычкова О.В., Холмогорова А.Б. Концепция «социального мозга» как основы социального познания и его нарушений при психической патологии: в 2 ч. – Ч. I: Концепция «Социальный мозг» – продукт современной нейронауки // Культурно-историческая психология. – 2012. – № 3. – С. 86–94.
10. Сергиенко Е.А., Лебедева Е.И., Прусакова О.А. Модель психического как основа становления понимания себя и другого в онтогенезе человека. – М.: И-т психологии РАН, 2009. – 415 с.
11. Хломов Д.Н. Особенности восприятия межличностных взаимодействий больными шизофренией: дисс. ... канд. псих. наук. – М., 1984. – 177 с.
12. Холмогорова А.Б. Нарушения рефлексивной регуляции познавательной деятельности при шизофрении: дисс. ... канд. псих. наук. – М., 1983. – 219 с.
13. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Долныкова А.А., Шмуклер А.Б. Программа тренинга когнитивных и социальных навыков (ТКСН) у больных шизофренией // Соц. и клин. психиатрия. – 2007. – Т. 17 (4). – С. 67–76.
14. Addington J., Saeedi H., Addington D. Influence of social perception and social knowledge on cognitive and social functioning in early psychosis // Br J Psychiatry. – 2006. – Vol. 189 (4). – P. 373–378.
15. Aguirre F., Sergi M.J., Levy C.A. Emotional intelligence and social functioning in persons with schizotypy // Sch Res. – 2008. – Vol. 104 (1–3). – P. 255–264.
16. Andreasen N.C., Grove W.M. Thought, language and communication in schizophrenia: Diagnosis and prognosis // Sch Bull. – 1986. – Vol. 12 (3). – P. 348–359.
17. Baron-Cohen S., Belmonte M.K. Autism: A window onto the development of the social and the analytic brain // Annual Rev Neuroscience. – 2005. – Vol. 28. – P. 109–126.
18. Baron-Cohen S., Leslie A.M., Frith U. Does the autistic child have a 'theory of mind'? // Cognition. – 1985. – Vol. 21. – P. 37–46.
19. Bell M., Bryson G., Greig T., Fiszdon J., Wexler B. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy: productivity outcomes at 6- and 12-month follow-ups // J Rehabil Res Dev. – 2005. – Vol. 42. – P. 829–838.
20. Bellack A.S., Gold J.M., Buchanan R.W. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: Problems, prospects and strategies // Sch Bull. – 1999. – Vol. 25. – P. 257–274.
21. Benedict R., Harris A., Markow T. et al. Effects of attention training on information processing in schizophrenia // Sch Bull. – 1994. – Vol. 20 (3). – P. 537–546.
22. Brenner H., Hodel B., Roder V., Corrigan P. Treatment of cognitive dysfunctions and behavioral deficits in schizophrenia // Sch Bull. – 1992. – Vol. 18 (1). – P. 21–26.
23. Cather C. Functional cognitive-behavioral therapy: A brief, individual treatment for functional impairments resulting from psychotic symptoms in schizophrenia // Canadian J Psychiatry. – 2005. – Vol. 50. – P. 258–263.
24. Cather C., Penn D., Otto M. et al. A pilot study of functional Cognitive Behavioral Therapy (fCBT) for schizophrenia // Sch Res. – 2005. – Vol. 74. – P. 201–209.
25. Chadwick P., Birchwood M., Trower P. Cognitive Therapy of Voices, Delusions and Paranoia. – Chichester: Wiley, 1996.
26. Choi K., Kwon J. Social-Cognition Enhancement Training for Schizophrenia: A Preliminary Randomized Controlled Trial // Comm Ment Health J. – 2006. – Vol. 42 (2). – P. 177–187.
27. Combs D., Adams S., Penn D. et al. Social cognition and interaction training (SCIT) for inpatients with schizophrenia-spectrum disorders: Preliminary findings // Sch Res. – 2007. – Vol. 91. – P. 112–116.
28. Corcoran R., Frith C.D. Autobiographical memory and theory of mind: Evidence of a relationship in schizophrenia // Psychol Med. – 2003. – Vol. 33. – P. 897–905.
29. Eack S., Hogarty G., Greenwald D. et al. Cognitive enhancement therapy improves emotional intelligence in early course schizophrenia: Preliminary effects // Sch Res. – 2007. – Vol. 89. – P. 308–311.
30. Frith U. Cognitive explanations of autism // Lee K. (ed.) Childhood cognitive development: The essential readings. – Malden, MA: Blackwell, 2000. – P. 324–337.

31. Garety P., Fowler D., Kuipers E. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant symptoms // *Sch Bull.* – 2000. – Vol. 6. – P. 73–86.
32. Granholm E., Holden J., Link P. et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral social skills training for older consumers with schizophrenia: defeatist performance attitudes and functional outcome // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2013. – Vol. 21 (3). – P. 251–262.
33. Green M.F. Cognitive remediation in schizophrenia: is it time yet? // *Am J Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150. – P. 178–187.
34. Green M.F. Schizophrenia from a neurocognitive perspective: Probing the impenetrable darkness. – Boston: Allyn & Bacon, 1998.
35. Green M.F., Kern R.S., Heaton R.K. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 72. – P. 41–51.
36. Green M.S., Nuechterlein K. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? // *Sch Bull.* – 1999. – Vol. 25. – P. 309–320.
37. Harvey P., Patterson T., Potter L. et al. Improvement in social competence with short-term atypical antipsychotic treatment: A randomized, double-blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning // *Am J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – P. 1918–1925.
38. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // *World J Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 2–44.
39. Hogarty G., Flesher S., Ulrich R. et al. Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia: Effects of a 2-Year Randomized Trial on Cognition and Behavior // *Arch Gen Psychi.* – 2004. – Vol. 61 (9). – P. 866–876.
40. Hogarty G., Flesher S. Developmental theory for a cognitive enhancement therapy of schizophrenia // *Sch Bull.* – 1999. – Vol. 25 (4). – P. 677–692.
41. Hogarty G., Flesher S. Practice principles of cognitive enhancement therapy for schizophrenia // *Sch Bull.* – 1999. – Vol. 25 (4). – P. 693–708.
42. Hogarty G., Greenwald D., Eack S. Durability and mechanism of effects of cognitive enhancement therapy // *Psychiatric Services.* – 2006. – Vol. 57. – P. 1751–1757.
43. Hogarty G., Kornblith S., Greenwald D. et al. Personal therapy: A disorder-relevant psychotherapy for schizophrenia // *Sch Bull.* – 1995. – Vol. 21. – P. 379–393.
44. Kymalainen J.A., de Mamani A.G. Expressed emotion, communication deviance, and culture in families of patients with schizophrenia: a review of the literature // *Cult Divers Ethnic Minor Psychol.* – 2008. – Vol. 14 (2). – P. 85–91.
45. Langdon R., Coltheart M., Ward P.B., Catts S.V. Disturbed communication in schizophrenia: the role of poor pragmatics and poor mind-reading // *Psychol Med.* – 2002. – Vol. 32. – P. 1273–1284.
46. Langdon R., Davies M., Coltheart M. Understanding minds and understanding communicated meanings in schizophrenia // *Mind Lang.* – 2002. – Vol. 17. – P. 68–104.
47. Lewis R. Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? // *Rev Psychiatr Neurosci.* – 2004. – Vol. 29 (2). – P. 102–113.
48. Lysaker P.H., Hasson-Ohayon I. Metacognition in schizophrenia: Introduction to the special issue // *Isr J Psychiatry Relat Sci.* – 2014. – Vol. 51. – P. 4–7.
49. Lysaker P.H., Leonhardt B.L., Pijnenborg M. et al. Metacognition in schizophrenia spectrum disorders: Methods of assessment and associations with neurocognition, symptoms, cognitive style and function // *Isr J Psychiatry Relat Sci.* – 2014. – Vol. 51. – P. 54–62.
50. Mayer J.D., Salovey P. What is emotional intelligence? // Salovey P., Sluyter D. (eds.). Emotional development and emotional intelligence: educational applications. – New York: Basic Books, 1997. – P. 3–31.
51. Mazza M., De Risio A., Tozzini C. et al. Machiavellianism and theory of mind in people affected by schizophrenia // *Brain and Cognition.* – 2003. – Vol. 51. – P. 262–269.
52. McGurk S., Twamley E., Sitzer D. et al. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164. – P. 1791–1802.
53. McQuaid J., Granholm E., McClure F. et al. Development of an integrated cognitive-behavioral and social skills training intervention for older patients with schizophrenia // *J Psychother Res.* – 2000. – Vol. 9. – P. 149–156.
54. Mellison S.R., Kasher A., Elizur A. Language Performance in Chronic Schizophrenia: A Pragmatic Approach // *J Speech, Language, Hearing Research.* – 2004. – Vol. 47. – P. 695–713.
55. Morise C., Berna F., Danion J.M. The organization of autobiographical memory in patients with schizophrenia // *Sch Res.* – 2011. – Vol. 128 (1–3). – P. 156–160.
56. Moritz S., Vitzthum F., Randjbar S. et al. Detecting and defusing cognitive traps: meta-cognitive intervention in schizophrenia // *Curr Opin Psychi.* – 2010. – Vol. 23. – P. 561–569.
57. Moritz S., Woodward T.S. Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention // *Curr Opin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 20. – P. 619–625.
58. Nahum M., Fisher M., Loewy R. et al. A novel, online social cognitive training program for young adults with schizophrenia: A pilot study // *Sch Res: Cognition.* – 2014. – Vol. 1 (1). – P. 11–19.
59. Penn D., Combs D., Ritchie M. et al. Emotion recognition in schizophrenia: further investigation of generalized versus specific deficits models // *J Abn Psychol.* – 2000. – Vol. 109. – P. 512–516.
60. Penn D., Mueser K., Tarrier N. et al. Supportive therapy for schizophrenia: Possible mechanisms and implications for adjunctive psychosocial treatments // *Sch Bull.* – 2004. – Vol. 30. – P. 101–112.
61. Penn D., Roberts D., Combs D., Sterne A. The development of the social cognition and interaction training program for schizophrenia spectrum disorder // *Psychiat Serv.* – 2007. – Vol. 58. – P. 449–451.
62. Penn D.L., Keefe R., Davis S. et al. The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial // *Sch Res.* – 2009. – Vol. 115. – P. 17–23.
63. Pilling S., Bebbington P., Kuipers E. et al. Psychological treatments in schizophrenia, I: Meta-analysis of family interventions and cognitive-behaviour therapy // *Psychol Med.* – 2002. – Vol. 32. – P. 763–782.
64. Popova P., Popov T.G., Wienbruch C. et al. Changing facial affect recognition in schizophrenia: Effects of training on brain dynamics // *NeuroImage: Clinical.* – 2014. – Vol. 6. – P. 156–165.
65. Rector N.A., Beck A.T. Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an empirical review // *J Nervous Mental Dis.* – 2001. – Vol. 189. – P. 278–287.
66. Roder V., Medalia A. Neurocognition and social cognition in schizophrenia patients. Basic concepts and treatment / Karger Publishers. – 2010. – 178 p.
67. Roder V., Mueller D., Mueser K., Brenner H. Integrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenia: Is It Effective? // *Sch Bull.* – 2006. – Vol. 32 (1). – P. 81–93.
68. Sacks S., Fisher M., Garrett C. et al. Combining Computerized Social Cognitive Training with Neuroplasticity-Based Auditory Training in Schizophrenia // *Clin Sch Relat Psychoses.* – 2013. – Vol. 7 (2). – P. 78–86.
69. Schneider F., Gur R., Koch K. et al. Impairment in the specificity of emotion processing in schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – P. 442–447.
70. Corrigan P.W., Penn D.L. (eds). Social Cognition and Schizophrenia. – Washington, DC: APA, 2001. – 327 p.
71. Sullivan R.J., Allen J.S. Social deficits associated with schizophrenia in terms of interpersonal Machiavellianism // *Acta Psych Scand.* – 1999. – Vol. 99. – P. 148–154.
72. Tarrier N. Behavioural Psychotherapy and Schizophrenia: The Past, the Present, and the Future // *Behav Psychother.* – 1991. – Vol. 19 (1). – P. 121–130.
73. Tarrier N., Wykes T. Is there evidence that cognitive behaviour therapy is an effective treatment for schizophrenia? A cautious or cautionary tale? // *Behav Res Therapy.* – 2004. – Vol. 42. – P. 1377–1401.
74. Tarrier N., Yusupoff L., Kinney C. et al. Randomised controlled trial of intensive cognitive behaviour therapy for patients with chronic schizophrenia // *Br Med J.* – 1998. – Vol. 317. – P. 303–307.
75. Turkington D., Kingdon D., Weiden P.J. Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – P. 365–373.
76. Weinberger D.R., McClure R.K. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? // *Arch Gen Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59 (6). – P. 553–558.
77. Wölwer W., Frommann N. Social-cognitive remediation in schizophrenia: generalization of effects of the Training of Affect Recognition (TAR) // *Sch Bull.* – 2011. – Vol. 37 (2). – P. 63–70.
78. Wölwer W., Frommann N., Halfmann S. et al. Remediation of impairments in facial affect recognition in schizophrenia: Efficacy and specificity of a new training program // *Sch Res.* – 2005. – Vol. 80. – P. 295–303.
79. Wykes T., Gaag M. Is it time to develop a new cognitive therapy for psychosis – Cognitive Remediation therapy (CRT)? // *Clin Psychol Review.* – 2001. – Vol. 21 (8). – P. 1227–1256.
80. Wykes T., Reeder C., Corner J. et al. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. // *Schizophr Bull.* – 1999. – Vol. 25. – P. 291–307.
81. Wykes T., Reeder C., Williams C. et al. Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2003. – Vol. 61. – P. 163–174.
82. <http://www.cbst.org> – это не литература!

## Methods of psychological correction of social cognition's deficits in schizophrenia

Rychkova O.V.

Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia

Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russia

**SUMMARY:** During the last decades in the foreign literature indicates the growing interest in the study of the social cognition's deficits in schizophrenia. A wealth of evidence has revealed that deficits in social cognitive skills (including facial affect recognition, social cue perception, Theory of Mind, and others) are evident in schizophrenia. Because intact social cognitive skills are vital for negotiating successful interpersonal interactions and are deficient in many individuals with schizophrenia, it is important to identify treatment methods that can effectively remediate impaired social cognition. The purpose of this article was to conduct a review of the types of training offered to people with schizophrenia in order to help them develop strategies to cope with or compensate for social cognition's deficits. Our review has provided reason for optimism regarding these interventions, showing that all reviewed «targeted» social cognitive training programs demonstrate that social cognition's deficits can be ameliorated.

**KEY WORDS:** schizophrenia, social cognitive deficits, psychological therapy, cognitive-behavioral therapy, social skills training, social cognitive training program.

**CONTACTS:** rychkovao@bk.ru

# Парентеральная терапия бензодиазепиновыми транквилизаторами в психиатрической практике

Цукарзи Э.Э.

Московский НИИ психиатрии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России

**РЕЗЮМЕ:** В статье дан обзор исследований по применению парентеральных форм бензодиазепиновых транквилизаторов (БДП) в психиатрической практике. Приведены фармакокинетические и фармакодинамические показатели препаратов этой группы. Подробно рассмотрены клинические аспекты применения парентеральных БДП в urgentных ситуациях, в частности при возбуждении, тревожных раптуссах и кататонии. Большая часть статьи посвящена практическим вопросам применения БДП, включая рекомендации по минимизации риска развития зависимости, тактику их отмены, назначение антидотной терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бензодиазепины, парентеральные формы, тревога, возбуждение и агрессия, быстрая транквилизация, антидотная терапия.

**КОНТАКТ:** tsukarzi@gmail.com

С появлением бензодиазепинов (БДП) в арсенале психиатров и других специалистов оказались препараты с широким терапевтическим индексом, мощным анксиолитическим и седативным действием. В настоящее время трудно представить лечение неотложных состояний без применения парентеральных форм БДП. Их широкое назначение стало привычной повседневной практикой не только в психиатрии, но и в неврологии, и в соматической медицине. Заслуженная «популярность» бензодиазепиновых транквилизаторов связана с быстротой начала действия, удобством и простотой применения, а также с достаточной благоприятным профилем безопасности. Пожалуй, наиболее важной общей характеристикой парентеральных форм БДП является уникальная универсальность их применения — от возможности купирования психотического возбуждения, эпилептического статуса, экстрапирамидных расстройств до способности повышения показателей выживаемости в остром периоде инфаркта миокарда [1, 3, 9, 11, 17, 26]. Конечно, назначение БДП в наибольшей степени эффективно и обосновано при разнообразных острых проявлениях тревоги, в том числе при панических атаках и тревожных раптуссах, а также при тяжелых стрессовых реакциях [19]. Кроме того, парентеральные формы БДП применяются в качестве золотого стандарта в качестве стартовой терапии при глубоких нарушениях сна [1, 30]. Наконец, в наркологической практике они являются незаменимыми средствами в терапии тяжелых абстинентных форм и делириев [1, 7, 9].

Терапевтические эффекты БДП определяются ГАМК-ергическим фармакологическим профилем препаратов, с которым связана их способность быстро контролировать симптомы тревоги, а также вызывать седацию и мышечную релаксацию. Среди других значимых эффектов необходимо отметить мощное противосудорожное и вегетостабилизирующее действие [7]. БДП также обладают антифобическим эффектом со способностью подвергать редукции фобии и obsессии [10]. Кроме того, в оригинальных отечественных исследованиях показана эффективность феназепама при деперсонализационной симптоматике при его внутривенном капельном введении [6].

Интересен вопрос о возможности применения БДП при **психозах**. К единственному классу препаратов, обладающих антипсихотическим эффектом,

относятся нейролептики (антипсихотики). Вместе с тем известна точка зрения о способности ряда БДП при внутривенном капельном введении в высоких терапевтических дозах воздействовать на психотическую симптоматику [1, 16]. Отправной точкой в развитии данной концепции послужили исследования по применению парентеральной формы феназепама [5, 15, 16]. Полученные результаты позволили ряду авторов отнести феназепам к особой группе БДП [1, 16]. В последующей дискуссии, однако, отмечалось, что эффект развивался преимущественно при острых психозах, протекавших с большим удельным весом тревоги (так называемых тревожно-бредовых психозах в описании Ю.Л. Нуллера). При назначении высоких доз БДП парентерально психотическая симптоматика, тесно спаянная с тревожным аффектом, уходила по мере его купирования.

**Кататония** является клиническим состоянием, при котором парентеральные формы БДП назначают в качестве терапии первой линии выбора. Как известно, назначение антипсихотиков, в том числе второго поколения, может усилить тяжесть кататонии, а также повысить риск развития злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). В первую очередь, логика применения БДП базируется на миорелаксирующем эффекте препаратов, а также на тактике минимизации рисков развития ЗНС. Конечно, доказательная база применения БДП при кататонии ограничена, учитывая сложность проведения плацебо-контролируемых исследований на данной когорте больных. Тем не менее в отдельных открытых исследованиях показано, что до 70–80 % больных достигали ремиссии при терапии лоразепамом в дозе 8–24 мг/сут [40]. При дифференциально-диагностической оценке большого с кататонией рекомендуется проводить бензодиазепиновый тест. Больному парентерально (допустимо внутривенно) вводят однократную терапевтическую дозу БДП. В случае уменьшения тяжести кататонии предполагается, что ее природа является эндогенной. В этом случае рекомендуется продолжать парентеральную терапию БДП. Интересно, что положительный бензодиазепиновый тест считается предиктором возможного положительного ответа на электросудорожную терапию (ЭСТ). При преобладании в клинической картине проявлений кататонического ступора реко-



**Таблица 1.** Парентеральные формы БДП

Препарат	Доза разовая/суточная (мг)	Период полувыведения (ч)	Комментарии
Феназепам	0,5 – 3/1,5 – 10	6–48 (?)	Быстрая абсорбция. Длительное выведение. Универсальные показания к применению. Терапия первой линии выбора при пароксизмальной тревоге
Диазепам	5 –10/30 – 40	20–80	Медленная абсорбция, длительное выведение и активные метаболиты. Развитие мышечной релаксации и риск угнетения дыхания. Высокоэффективен при эпилепсии и алкогольной абстиненции
Лоразепам*	0,5–2/4 – 10	10–12	Благодаря короткому периоду полувыведения широко используется для купирования возбуждения в психиатрической и наркологической практике
Клоназепам*	0,5–4/1–10	18–50	Сильное анксиолитическое и противосудорожное действие

\*Парентеральная форма не зарегистрирована в РФ.

мендуется применять парентеральную терапию БДП в средних терапевтических дозировках, тогда как при кататоническом возбуждении требуются максимальные дозы БДП. В случае отсутствия терапевтической динамики в течение нескольких дней либо существенной редукции кататонии за 7–10 дней терапии в качестве второй линии выбора применяют билатеральную ЭСТ с ежедневными сеансами. В особо тяжелых случаях при неэффективности других терапевтических вмешательств допускается применение общей анестезии.

## БДП при купировании возбуждения

Купирование возбуждения является наиболее частой практической задачей в работе психиатра. Известно, что при легких формах возбуждения обычно достаточно назначения пероральных форм лекарственных препаратов с присоединением поведенческой терапии. Основные показания для парентеральной терапии – возбуждение средней и тяжелой степеней тяжести, а также некомплаентность пациента. Конечно, на выбор препарата для купирования возбуждения влияет нозологическая принадлежность. Так, БДП наиболее эффективны для купирования ажитации при панической атаке, тогда как при возбуждении психотического больного назначают антипсихотики, в том числе в комбинации с БДП. В случаях, когда диагноз неясен, также оптимально назначение парентеральных форм БДП.

Для купирования возбуждения обычно назначают БДП с коротким и средним периодами полувыведения (табл. 1) [13, 17].

При некупирующемся возбуждении рекомендуется перейти к быстрой транквилизации (БТ). БТ или «ургентная седация» – фармакологическая методика достижения быстрого успокоения возбужденного и агрессивного больного. К сожалению, сложившиеся правила применения данной методики не имеют существенной научной доказательной базы. Они сформулированы преимущественно с учетом клинического впечатления и теоретических предпосылок по причине крайней сложности проведения контролируемых исследований при ургентных состояниях.

Как известно, для БТ могут использоваться как антипсихотики, так и БДП. В некоторых работах проводилось прямое сравнение антипсихотиков и БДП, а также их комбинации при психотическом возбуждении [20, 21, 23]. В широком понимании оба класса препаратов оказались в равной степени эффективны, при том, что начало действия БДП развивалось быстрее [41].

При комбинировании препаратов (обычно это галоперидол и лоразепам, а в отечественной практике – феназепам и диазепам) эффективность их действия существенно повышается [40]. Изначальный выбор комбинированной терапии оправдан, когда мы по прежнему опыту знаем, что большой может слабо отреагировать на монотерапию. Другим вариантом являются случаи, когда принуждение к инъекции требует значительных усилий персонала и при необходимости повторную инъекцию будет сделать очень трудно. Тогда в качестве клинического решения выбирают комбинированную терапию, обладающую более потенцированным эффектом.

Наиболее оптимальным при БТ является парентеральный внутримышечный путь введения препаратов (табл. 2). Внутривенное введение в настоящее время из-за соображений безопасности повсеместно не рекомендуется, хотя допустимость его применения не отрицается. Необходимо отметить, что в отдельных исследованиях показана более высокая эффективность внутривенного введения БДП для достиже-

**Таблица 2.** Парентеральная терапия БДП при проведении БТ (монотерапия или в комбинации с галоперидолом)

Способ введения	Дозировка
Парентеральное в/м	Феназепам 0,5–1 в/м или диазепам 5–10 мг в/м, повторные инъекции через 2 ч. Максимальная суточная доза для феназепема 10 мг, для диазепема 60 мг
Внутривенное	Феназепам 0,5–1 мг или диазепам 5–10 мг в/в медленно. Скорость введения диазепема – 5 мг/мин. При необходимости повторное введение через 10–минутный интервал. Максимальная суточная доза феназепема – 10 мг, диазепема – 60 мг

ния седации как в комбинации с галоперидолом, так и без нее [25]. Безусловно, следует помнить, что при комбинированной терапии оба препарата должны вводиться раздельно.

Применение парентеральных форм БДП в качестве монотерапии целесообразно при непсихотическом возбуждении. В некоторых случаях (примерно у 1 % больных) возможно развитие парадоксальных реакций с усилением возбуждения [1, 3]. Для БТ преимущественно выбора обладают также бензодиазепины с более коротким периодом полувыведения (см. табл. 1). В частности, лоразепам обладает существенно более коротким по сравнению с диазепамом периодом полувыведения и, соответственно, более низкой кумуляцией при повторных введениях. Следует отметить, что в ряде руководств по БТ специально указывается, что использование диазепама для БТ следует избегать [48].

БДП для БТ, в отличие от антипсихотиков, могут применяться как парентерально, так и перорально (табл. 2). Однако предпочтение также отдается внутримышечному или внутривенному введению, что обусловлено более быстрым достижением седации (различия в 1–1,5 ч) [24, 26, 31, 41]. При пероральном приеме интервалы между приемами составляют 4–6 ч, в то время как при внутримышечном введении интервал должен быть не менее 2 ч. В отдельных руководствах допускается одномоментное введение дозы, превышающей разовую терапевтическую [1]. Обычно изначально при внутривенном введении вводится 0,5–1 мг феназепама или 5–10 мг диазепама медленно в течение 60 с. При необходимости введение повторяют в этой же дозе через 10 мин. Суточная доза, в частности, обычно соответствует диапазону 3–7 мг. В особо тяжелых случаях она может быть несколько больше, однако не должна превышать максимально допустимой (10 мг). Следует помнить, что указанием для внутривенного пути введения является лишь наличие крайне тяжелого и некупирующегося другими методами возбуждения.

К осложнениям парентеральной терапии БДП следует отнести угнетение дыхания и развитие ларингоспазма. Риски, связанные с применением БТ, нашли отражение в некоторых последних рекомендациях по ее применению, а именно требование дополнительной консультации более опытного психиатра при неэффективности второй инъекции с целью возможного назначения альтернативной терапии [19].

При изменении состояния больного с развитием загруженности, сонливости и дезориентировки необходимо применять динамическое проведение

пульсоксиметрии для оценки сатурации кислорода и обеспечивать наблюдение за пациентом среднего медицинского персонала. Угнетение дыхания диагностируется при частоте дыхания менее 10/мин или сатурации кислорода менее 90 %. Если угнетение дыхания связано с назначением БДП в качестве первого шага требуется назначать антидотную терапию (флумазенил). Однократно назначают 200 мкг флумазенила внутривенно медленно в течение 15 с. Если показатели угнетения дыхания не восстанавливаются, через 60 с вводят повторно 100 мкг флумазенила (также внутривенно). При необходимости допустимы повторные инъекции в указанной дозировке с интервалом не менее 60 с (суточная доза не должна превышать 1000 мкг). Некоторые авторы рекомендуют превентивное назначение антидотной терапии в случаях, когда мы прогнозируем необходимость повторного введения БДП [19]. Целью антидотной терапии является восстановление показателей дыхательной функции до их нормальных значений. Основным принципом должен быть тщательный мониторинг пульсоксиметрии и сатурации, так как терапевтический эффект флумазенила может быстро истощаться. Ларингоспазм является достаточно редким осложнением при терапии БДП. Тем не менее при БТ с применением бензодиазепинов необходимо обеспечить доступность инструментария для ларинготомии.

## Длительность и отмена парентеральной терапии бензодиазепинами

Выбор между одномоментной отменой применявшегося парентерально БДП и переводом на пероральные формы с последующей их отменой, несомненно, является важным и сложным решением для врача. Конечно, определяющим фактором в данном случае становится клиническая целесообразность. При монотерапии БДП обоснованным будет перевод на таблетированные формы, тогда как при их адыювантном назначении возможна одномоментная отмена [14]. Известно, что длительность парентеральной терапии БДП не имеет определенных ограничений [6]. Основным фактором, регламентирующим назначение бензодиазепинов для продолженной и длительной терапии, является риск развития симптомов отмены. Соответственно, в большинстве случаев их рекомендуется применять

**Таблица 3.** Рекомендации по отмене бензодиазепинов

Продолжительность терапии БДП	Рекомендации по длительности периода отмены	Комментарии
До 8 недель	Постепенная отмена не обязательна	Медленная титрация требуется пациентам с нестабильным психическим состоянием, при назначении БДП в высоких дозах, а также при использовании препаратов с коротким периодом полувыведения (альпразолам, мидазолам)
От 8 недель до 6 мес	Снижение дозы и постепенная отмена в течение 2–3 недель	Сначала более быстрое снижение дозы, на последнем этапе медленнее. Цель – минимизация возможных симптомов отмены
6–12 мес	Снижение дозы и постепенная отмена в течение 4–8 недель	
Более 12 мес	Снижение дозы и постепенная отмена в течение 2–4 месяцев	

в течение ограниченного времени. Как правило, рекомендуется ограничивать длительность терапии 4 неделями, тогда как при увеличении данного периода повышается риск формирования зависимости и синдрома отмены [16, 22, 26]. Вместе с тем необходимо отметить наличие других позиций. С одной стороны, существуют более осторожные подходы к терапии БДП, предлагающие ограничивать длительность курса вплоть до 2 недель [33]. С другой стороны, в ряде руководств мы видим достаточно либеральные рекомендации по терапии транквилизаторами с ограничениями по длительности курсов преимущественно при наличии у больного индивидуальных факторов риска формирования зависимости (злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе, склонность к самолечению, гипертрофированная установка на прием БДП и т. д.) [2]. В целом считается, что эффекты отмены чаще развиваются при терапии так называемыми короткими бензодиазепинами, а при назначении препаратов с длительным периодом полувыведения (феназепам, клоназепам) эти риски существенно ниже [11, 12, 26, 33]. Возможно, поэтому специальной тактики отмены БДП пациентам, получающим данную терапию сроком до 8 недель, не требуется (табл. 3). Исключения могут составлять пациенты с нестабильным психическим состоянием, при назначении БДП в высоких дозах, а также при использовании препаратов с коротким периодом полувыведения (альпразолам,

мидазолам). В данных случаях может потребоваться медленная титрация.

Длительность периода снижения дозы и постепенной отмены БДП определяется продолжительностью предшествующей терапии препаратом (см. табл. 3). Существует правило: более быстрое снижение дозы достигается в первый период отмены, тогда как на последнем этапе титрация осуществляется медленнее [28]. В практической работе бывают ситуации, когда при завершении терапии БДП мы все-таки сталкиваемся с развитием симптомов отмены. Необходимо понимать, что в ряде случаев избежать их полностью невозможно. Варьирование дозы позволяет минимизировать возможные симптомы отмены, но не полностью предотвратить их.

Таким образом, парентеральные формы БДП уже длительное время сохраняют устойчивые позиции и остаются востребованными в психоневрологической практике. Они по-прежнему широко применяются в качестве адьювантной терапии при лечении большинства психических расстройств, но особенно эффективны при расстройствах тревожного круга, тяжелых форм инсомнии, а также при кататонии. Кроме того, наиболее значимую и, по сути, незаменимую роль они выполняют в качестве средства ургентной психиатрической помощи для купирования психомоторного возбуждения и тревоги, являясь мощным, быстрым и высокоэффективным инструментом [14].

## Список литературы

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Аведисова А.С. К вопросу о зависимости к бензодиазепинам // Психиатрия и психофармакотерапия. – 1999. – № 1. – С. 78–84.
3. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. – М.: Медицина, 2000. – 495 с.
4. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1076с.
5. Васильев А.А., Нуллер Ю.Л. Исследование структуры тревожно-бредового синдрома у больных шизофренией в процессе терапии анксиолитиками // Ж-к неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1986. – № 8. – С. 1217–1222.
6. Вихляев Ю.И., Воронина Т.А. Фармакология феназепама // Экспресс-информация: новые лекарственные препараты. ВНИИМИ. – 1978. – № 3. – С. 2–16.
7. Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Место феназепама в современном применении бензодиазепиновых транквилизаторов // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 2. – С. 26–29.
8. Данилин В.П., Крылов Е.Н., Магалиф А.Ю., Райт М.Л. Влияние феназепама на ночной сон больных с алкогольным абстинентным синдромом // Ж-л неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1985. – № 2. – С. 263–266.
9. Карлов В.А., Лалин А.А. Неотложная помощь при судорожных состояниях. – М.: Медицина, 1982. – 143 с.
10. Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 2. – С. 20–25.
11. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
12. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ, 2002. – 622с.
13. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Малин Д.И. Неотложная помощь в психиатрии // Неотложная помощь в медицинской практике / под ред. А.Б. Верткина, Б.С. Брискина. – М.: Литера, 2007. – С. 57–93.
14. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфилов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
15. Незнамов Г.Г. Взаимодействие транквилизаторов и других фармакологических препаратов // Психофармакотерапия неврологических расстройств. – М.: Медицина, 1987. – С. 252–268.
16. Нуллер Ю.Л., Точилев В.А. Опыт применения феназепама для лечения больных психозами // Ж-л неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1980. – № 6. – С. 914–920.
17. Психофармакологические и противоэпилептические препараты, разрешенные к применению в России. Изд. 2-е, испр. и перераб. / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2004. – 301с.
18. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007. – 381с.
19. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Транквилизаторы – производные бензодиазепинов в психиатрии и общей медицине. – М.: Медиа Сфера, 1999. – 63 с.
20. Цукарзи Э.Э. Неотложная помощь при агрессивном поведении. Ч. II. Ведение пациентов // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 31–40.
21. Amato L., Minozzi S., Davoli M. Efficacy and safety of pharmacologic interventions for the treatment of the alcohol withdrawal syndrome // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. – Vol. 15 (6). – CD008537.
22. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. 2nd ed. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc., 2009. – 90p.
23. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence // Curr Opin Psychiatry. – 2005. – Vol. 18 (3). – P. 249–255.
24. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision // World J Biol Psychiatry. – 2008. – Vol. 9 (4). P. 248–312.
25. Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation // Drugs. – 2005. – Vol. 65 (9). – P. 1207–1222.
26. Casher M.I., Bess J.D. Manual of inpatient psychiatry. – New York, NY: Cambridge University Press, 2010. – 449p.
27. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency withdrawal, and rebound // J Clin Psychiatry. – 2004. Vol. 65 (suppl. 5). – P. 7–12.
28. Davidson J.R., Zhang W., Connor K.M. et al. A psychopharmacological treatment algorithm for generalised anxiety disorder (GAD) // J Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 24 (1). – P. 3–26.
29. DuPont R.L., Greene W., Lydiard R.B. Sedatives and hypnotics: pharmacology and epidemiology // Gold MS Hermann R., eds. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/sedatives-and-hypnotics-abuse-and-dependence-pharmacology-and-epidemiology>. – Accessed August 16, 2011.
30. Fink M., Taylor M.A. Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment. – New York, NY: Cambridge University Press, 2003. – 256p.
31. Foral P., Dewan N., Malesker M. Insomnia: a therapeutic review for pharmacists // Consult Pharm. – 2011. – Vol. 26 (5). – P. 332–341.
32. Gillies D., Beck A., McCloud A., Rathbone J. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation // Cochrane Database. – Published Online: 19 Oct 2005. – DOI: 10.1002/14651858.CD003079.pub2
33. Hidalgo R.B., Tupler L.A., Davidson J.R. An effect-size analysis of pharmacologic treatments of generalized anxiety disorder // J Psychopharmacol. – 2007. – Vol. 21 (8). – P. 864–872.

34. Lader M. Benzodiazepines revisited – will we ever learn? // *Addiction*. – 2011. Vol. 106 (12). – P. 2086–2109.
35. Melton S.T., Kirkwood C.K. Anxiety disorders I: generalized anxiety panic, and social anxiety disorders // DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C. et al, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. – New York, NY: McGraw-Hill Companies, 2011. – P. 1209–1228.
36. Mihic S.J., Harris R.A. Hypnotics and sedatives // Brunton L.L. Chabner B.A., Knollmann B.C., eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. – New York, NY: McGraw Hill and Company, 2011. – P. 457–480.
37. Miller C.H., Fleischhacker W.W. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia // *Drug Saf*. – 2000. – Vol. 22 (1). – P. 73–81.
38. Riemann D., Perlis M.L. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies // *Sleep Med Rev*. – 2009. – Vol. 13 (3). – P. 205–214.
39. Rodnitsky R.L. Drug-induced movement disorders // *Clin Neuropharmacol*. – 2002. – Vol. 25 (3). – P. 142–151.
40. Rolland B., Debien C., Vaiva G. Treatment of Agitation in the Emergency Department: Benzodiazepines Could Be Safer than Antipsychotics in Some Cases of Insufficient Medical Data // *J of Emergency Medicine*. – 2014. – Vol. 46 (6). – P. 830–831.
41. Rosebush P.J., Mazurek M.F. Catatonia and its treatment // *Schizophr Bull*. – 2010. – Vol. 36 (2). – P. 239–242.
42. Rund D., Ewing J., Mitzel K., Votolato N. The use of intramuscular benzodiazepines and antipsychotic agents in the treatment of acute agitation or violence in the emergency department // *J of Emergency Medicine*. – 2006. – Vol. 31 (3). – P. 317–324.
43. Shader R.I., Greenblatt D.J. Can you provide a table of equivalencies for benzodiazepines and other marketed benzodiazepine receptor agonists? // *J Clin Psychopharmacol*. – 1997. – Vol. 17 (4). – P. 331.
44. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D. et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // *J Clin Sleep Med*. – 2008. – Vol. 4 (5). – P. 487–504.
45. Ungvari G.S., Kau L.S., Wai-Kwong T. et al. The pharmacological treatment of catatonia: an overview // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2001. – Vol. 251 (suppl 1). – I31–I34.
46. U.S. Food and Drug Administration. Orange book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>. Accessed August 16, 2011.
47. Watanabe N., Churchill R., Furukawa T.A. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2009. – Vol. 1. – CD005335. Это номер обзора в базе кохрейна, так всегда указывается
48. Wilson M., Pepper D., Currier G. et al. The Psychopharmacology of Agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup // *West J Emerg Med*. – Feb. 2012. – Vol. 13 (1). – P. 26–34.

## Parenteral benzodiazepine tranquilizers in psychiatric practice

Tsukarzi E.E.

Moscow Institute of Psychiatry, Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology

**SUMMARY:** Provides an overview of the studies of efficacy and safety of parenteral benzodiazepine tranquilizers (BDP) in psychiatry. Presents brief information on pharmacokinetic and pharmacodynamic performance of this group of drugs. Detail numerous clinical implication of parenteral BDP in the emergency department for treatment of agitation, extremely anxiety and catatonia. Much of the article is devoted to practical aspects of the use of BDP including provides guidance on minimizing the risk of addiction, recommendation for tapering and antidote therapy.

**KEY WORDS:** parenteral benzodiazepines, anxiety, agitation, rapid tranquilization, antidote therapy.

**CONTACTS:** tsukarzi@gmail.com

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

