

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 1/2016

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

Заслуженный деятель науки РФ, профессор

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

EDITORIAL BOARD

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

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

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

Адрес для корреспонденции:

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

Сайт: www.psypharma.ru

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов.

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

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

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 10000 экз. Зак. № 1256.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Место бензодиазепинов в современной
терапии психических расстройств
(обзор доказательных исследований)

*Осадший Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С.,
Тараканова Е.А.* **2**

Антипсихотическая полипрагмазия:
за и против

Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В. **11**

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Синдром нейролептической
гиперпролактинемии у амбулаторных больных
с параноидной шизофренией и его коррекция
каберголином

Буланов В.С., Горобец Л.Н., Литвинов А.В. **17**

ПРАКТИКА

Клинические рекомендации
по расстройствам сознания у больных
с критическими состояниями

Малин Д.И., Рывкин П.В. **23**

Клинические рекомендации Всемирной
федерации обществ биологической психиатрии
по биологической терапии униполярных
депрессивных расстройств
Часть 2: Острое и продолжающееся лечение
униполярных депрессивных расстройств
по состоянию на 2013 год

*Бауэр М., Пфенниг А., Северус Э., Вайбрау П.С.,
Ангст Ж., Мюллер Х.-Ю.* **30**

Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований)

Ю.Ю. Осадший, Р.А. Вобленко, Д.С. Арчаков, Е.А. Тараканова

ООО Научно-производственное объединение «Волгоградский центр профилактики болезней «ЮгМед»», г. Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ. Настоящая статья представляет собой обзор исследований, проведенных с 1980 по 2016 г., касающихся назначения бензодиазепинов при различных психических заболеваниях. Основной целью исследований являлась оценка эффективности и безопасности применения бензодиазепинов. Были проанализированы доказательные исследования на английском и русском языках, доступ к которым был получен через базы данных PubMed и Medline, а также рекомендации международных организаций, занимающихся вопросами психиатрической помощи. Сделаны выводы об ограничении использования бензодиазепинов при ПТСР, в пожилом возрасте, у пациентов со склонностью к зависимостям и когнитивными нарушениями. В то же время бензодиазепины остаются неотъемлемой частью лечения алкогольной абстиненции, кататонического синдрома и купирования пароксизмальной тревоги. Назначать бензодиазепины следует с учетом их фармакокинетических свойств в минимально возможных дозах сроком не более чем на 2–4 недели с обязательным информированием пациентов и родственников о возможных побочных эффектах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бензодиазепины, посттравматическое стрессовое расстройство, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, шизофрения, биполярное аффективное расстройство, кататония, алкоголизм, инсомнические расстройства, зависимость от бензодиазепинов, пожилой возраст.

КОНТАКТ: Osadshiy@mail.ru

Введение

История применения бензодиазепиновых транквилизаторов (БЗД) весьма драматична. Появившись на фармацевтическом рынке в конце 1950-х годов, позднее нейролептиков и антидепрессантов, они за относительно короткий период пережили бурный взлет популярности и не менее катастрофическое падение. Сочетание эффективности и безопасности привело к их огромной популярности. Меньше чем за 10 лет этот класс препаратов занял более 90 % рынка, где ранее доминировали барбитураты [1]. В 1970–1980-х годах БЗД являлись самыми часто назначаемыми препаратами в мире [2]. В начале 1980-х годов в Западной Европе и США БЗД использовали 12–14 % населения [3]. В Великобритании более 23 % населения принимали БЗД по крайней мере 1 раз в год, дольше 4 месяцев – 35 % (3,5 млн человек) из них [4]. В Испании 2/3 назначаемых психотропных препаратов являлись БЗД [4]. В Чили эти препараты назначались примерно 90 % больным всех психиатрических служб [4].

В 1980-е годы отношение к бензодиазепинам резко изменилось, они стали рассматриваться как «опиум для масс» [4]. Обнаружились побочные эффекты терапии: было показано, что препараты этой группы могут усиливать синдром отмены алкоголя и барбитуратов. Также было выявлено, что высокие дозы бензодиазепинов могут вызывать зависимость, синдром отмены, увеличивать риск падений и переломов, ухудшать когнитивные функции и т. д. [5]. Именно в 1980-е годы отношение к БЗД разделило врачей на два лагеря, которые существуют и сейчас: одни приравнивают препараты этой группы к наркотическим и пропагандируют максимальное ограничение их использования с внесением в соответствующую номенклатуру; другие считают, что БЗД являются препаратами выбора при многочисленных психических и соматических заболеваниях и что на их использование не должно накладываться ограничений.

В настоящее время БЗД продолжают широко применяться не только врачами-психиатрами при лечении шизофрении, деменции, аффективных и тревожных расстройств, синдрома отмены и т. д., но и врачами общей практики. Такие препараты, как алпразолам, золпидем, клоназепам и лоразепам, занимали 1, 2, 6 и 7-е места соответственно среди наиболее часто выписываемых психотропных препаратов в США в 2009 г. [7]. В том же году в США было выписано 150 миллионов рецептов на БЗД [8]. Однако тенденцией последних 10 лет является снижение количества назначений БЗД, особенно в пожилом возрасте, хотя популярность Z-препаратов (золпидем, залеплон, зопиклон) продолжает расти [9, 10].

В этом обзоре мы попытались объективно оценить данные, поддерживающие каждую из этих позиций в зависимости от той или иной клинической категории.

Мы не будем отдельно останавливаться на фармакологии БЗД, которая подробно изучена и описана в литературе [11–18], и перейдем непосредственно к нозологическим формам.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Бензодиазепины широко применяются при лечении тревожных расстройств, одним из их основных эффектов является именно анксиолитический. В соответствии с отечественным «Стандартом специализированной медицинской помощи при неврологических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах, посттравматическом стрессовом расстройстве» [19], назначать производные бензодиазепина следует в 80 % случаев. В других странах БЗД также остаются одними из наиболее часто назначаемых психотропных препаратов при подобных состояниях, в том числе и при **посттравматических**

стрессовых расстройств (ПТСР) [20], несмотря на все большее количество исследований, утверждающих о необходимости изменения этого подхода.

Guina et al. (2015) [21] провели мета-анализ, включивший в себя 18 клинических исследований с общим количеством 5236 участников. Этот анализ показал, что БЗД неэффективны не только в лечении, но и в предотвращении ПТСР, а риск, связанный с их использованием, как правило, превышает потенциальную выгоду [21]. В дополнение к нежелательным эффектам, которые наблюдаются в общей популяции, прием БЗД был ассоциирован со специфическими проблемами у пациентов с ПТСР. Так, несмотря на предположения о том, что БЗД могут оказывать положительный эффект на течение ПТСР при их назначении в первые часы после травмы [22], исследования, проведенные на животных, и данные последних мета-анализов показали, что назначение БЗД непосредственно после травмы приводит к утяжелению течения симптоматики и риска развития ПТСР [23–25], менее эффективным результатам психотерапии и увеличению вероятности агрессии и депрессии [21].

В пересмотренной версии клинических рекомендаций Департамента по делам ветеранов США и Департамента обороны США 2010 г. также не рекомендуется длительное использование БЗД на основании отсутствия достаточных данных об их эффективности и увеличивающемся объеме доказательств о возможном вреде [26]. Схожие рекомендации были даны Всемирной федерацией обществ биологической психиатрии 2012 г. [27] и Британской ассоциацией психофармакологов [28].

Однако Американская психиатрическая ассоциация, хотя и не относит БЗД к препаратам первой линии терапии, указывает, что использование БЗД коротким курсом может быть приемлемо при тревоге и нарушениях сна у больных с ПТСР [29]. Исследования, проведенные после выхода этих рекомендаций, обнаружили малую эффективность БЗД при нарушениях сна при ПТСР. Например, Cates et al. (2004) показали отсутствие эффекта клоназепама при нарушениях сна, особенно в отношении ночных кошмаров у пациентов с ПТСР [30].

И все-таки, необходимо ли назначение БЗД при ПТСР? Bruce (2012) описывает несколько ситуаций, когда назначение БЗД в минимально требуемой дозе и минимально необходимым курсом при ПТСР может быть оправдано: некоторые случаи инсомнии, дополнительная терапия панических атак и некоторые неврологические состояния [31]. В других случаях БЗД могут быть не только неэффективны, но и ухудшать результат лечения [21, 23–25].

Паническое расстройство и генерализованное тревожное расстройство

Многочисленные исследования показывают, что тревожные расстройства в большинстве своем имеют хронический характер и влекут за собой многомиллионные расходы. Из заболеваний тревожного спектра пациенты с паническим расстройством (ПР) и генерализованным тревожным расстройством

(ГТР) при обращении за медицинской помощью получают наибольшее количество услуг, что делает эти заболевания одними из самых экономически затратных в этой группе [32–34].

Последние годы в лечении подобного рода расстройств акценты переместились с БЗД на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина СИОЗСиН [35–37]. Verney (2008) провел систематический обзор исследований, в которых сравнивалась эффективность БЗД и новых антидепрессантов при тревожных расстройствах. На то время имелось лишь одно сравнительное клиническое исследование эффективности БЗД и СИОЗСиН, которое не показало превосходства антидепрессантов, что позволило сделать вывод об отсутствии достаточных доказательств для подобного рода перемещения акцентов в лечении [38].

В 1980-х годах мы уже наблюдали попытку трициклических антидепрессантов (ТЦА) занять место БЗД в терапии тревожных расстройств, хотя до конца 1990-х годов БЗД оставались препаратами выбора. Исследования тех лет не обнаружили статистически значимых различий в эффективности между БЗД и ТЦА, но переносимость БЗД была выше [39, 40], а в недавнем мета-анализе Offidani et al. (2013) отметили, что при ГТР, осложненном фобиями или смешанным тревожно-депрессивным расстройством, БЗД переносились не только лучше, чем ТЦА, но и чем СИОЗС/СИОЗСиН, и реже приводили к прерыванию терапии в связи с побочными эффектами [41].

Хотя эффективность в отношении ГТР и ПР основных представителей группы БЗД (алпразолам, диазепам, лоразепам и клоназепам) доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и не подвергается сомнению [42, 43], в схватке с антидепрессантами нового поколения БЗД пока смогли удержать лишь некоторые позиции. Например, результаты мета-анализа, проведенного Baldwin et al. (2011), показали, что СИОЗС являются наиболее эффективными препаратами для пациентов с ГТР [28]. Это также отражено в большинстве существующих клинических рекомендаций, которые предписывают использование СИОЗС/СИОЗСиН как препаратов первой линии длительной терапии ГТР и ПР [44, 45]. Отмечая доказанную эффективность БЗД в отношении этих расстройств, рекомендации [44, 45] все-таки относят их к препаратам второй линии, оставляя им роль дополнительной терапии при приступах острой тревоги или до начала ответа на терапию СИОЗС/СИОЗСиН [45].

Однако по-прежнему периодически появляются исследования, показывающие преимущества монотерапии БЗД над современными антидепрессантами. Например, Nardi et al. (2012) показали, что трехлетняя монотерапия ПР клоназепамом была высокоэффективной и имела меньшее количество побочных эффектов, чем терапия пароксетином [45]. Несмотря на это в настоящее время монотерапия или же длительное использование БЗД при ГТР и ПР считаются возможными лишь при резистентных случаях или у пациентов с непереносимостью препаратов первой линии, но строгом учетом индивидуальных особенностей, возраста и склонности к зависимостям [20]. Однако говорить об окончательной победе СИОЗС/СИОЗСиН в те-

рапии ГТР и ПР пока нельзя, так как на данный момент существует недостаточно прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности БЗД и антидепрессантов нового поколения.

Шизофрения и биполярное аффективное расстройство

БЗД широко распространены в лечении больных биполярном аффективным расстройством (БАР), шизофренией или другими психотическими расстройствами. Они назначаются в основном как дополнительная терапия к нейролептикам или стабилизаторам настроения с целью достижения короткого седативного эффекта для уменьшения симптомов маниакального или психотического возбуждения, агрессивности, поведенческих нарушений или проблем со сном [46, 47]. На данное время в литературе недостаточно достоверных данных об эффективности БЗД при тревоге и депрессии у больных шизофренией. В ряде исследований даются предупреждения о необходимости более скрупулезного анализа эффективности БЗД в качестве монотерапии агрессии и ажитации, вызванных психозом, и указывается на то, что их преимущества в качестве дополнительной терапии трудно оценить из-за большого количества имеющихся побочных эффектов, а также недостаточного качества сравнительных исследований [46–48]. Несмотря на это некоторые рекомендации позволяют использовать БЗД при подобных симптомах у этой группы больных [49, 50].

Кроме симптоматического использования при шизофрении и БАР есть достаточное количество данных об эффективности БЗД в качестве длительной монотерапии или как дополнительного средства к терапии нейролептиками [51]. Например, Hwang et al. (2006) говорят об эффективности длительного использования клоназепама как дополнительного средства при БАР. Это позволяет снизить количество и длительность повторных госпитализаций, связанных с манией, депрессией и гипоманиакальными эпизодами, в то время как число повторных госпитализаций, связанных со смешанными эпизодами, не меняется [52]. Что касается шизофрении, то в последнем систематическом обзоре авторы показывают превосходство БЗД над плацебо в отношении некоторых симптомов, но в конечном итоге делают выводы о необходимости ограничения использования БЗД у больных шизофренией по причине недостаточного количества исследований надлежащего качества [53]. В раннем Кохрейновском обзоре также показано, что в настоящее время нет достоверных данных об эффективности БЗД ни в качестве моно-, ни в качестве дополнительной к нейролептикам терапии шизофрении и шизоформных психозов. Достаточно лишь данных об эффективности БЗД для краткосрочной седации: БЗД показали достоверное улучшение в качестве дополнительного седативного средства к проводимой терапии нейролептиками в среднем лишь в первые 30 минут после введения [48].

Использование БЗД у пациентов с шизофренией было ассоциировано с повышением риска смертности как от суицида, так и по другим причинам [54, 55]. При этом повышение этого риска не было обнаруже-

но среди пациентов, получающих два нейролептика или нейролептик и антидепрессант [54].

Имеющиеся данные указывают на необходимость сдержанного использования БЗД у больных шизофренией и БАР в связи с недостаточным количеством исследований об их эффективности и данных о соотношении пользы и вреда, оставляя им место в качестве дополнительной терапии для короткого купирования психомоторного возбуждения, тревоги или нарушений сна и при невозможности использования препаратов выбора (нейролептики, стабилизаторы настроения).

Гериатрическая практика

Использование БЗД в пожилом возрасте получило широкое распространение не только в психиатрической, но и общесоматической практике. Распространенность использования в целом психотропных препаратов у пожилых пациентов (старше 65 лет) очень высока и достигает 73 % [56, 57]. Частота же назначения БЗД в пожилом возрасте колеблется около 12–20 %. Например, в Германии она составляет 15 % [58], а в Канаде 18,9 % [11].

Как правило, БЗД назначаются пациентам пожилого возраста с целью коррекции инсомнических нарушений, тревоги и депрессии [57]. Они стали востребованы благодаря быстрой редукции симптомов и удовлетворению ожиданий пациента. Несмотря на настороженное отношение врачей к назначению БЗД более молодым пациентам за счет риска развития зависимости и других побочных эффектов, большинство недооценивают риски, сопряженные с использованием БЗД в пожилом возрасте. Если в возрасте от 18 до 35 лет БЗД применяют лишь 2,6 % населения, то в возрасте от 65 до 80 их используют уже почти 9 %. При этом назначение БЗД растет за счет врачей общей практики, а не психиатров. С возрастом отмечается не только увеличение числа назначений, но и увеличение длительности использования БЗД (более 8 недель): с 14,7 % в возрасте 18–35 лет до 31,4 % у пациентов старше 65 лет [58]. Среди пациентов старше 65 лет средняя продолжительность приема БЗД составляет уже 7 лет [59].

Популярность БЗД в пожилом возрасте остается высокой, несмотря на то что отмена БЗД у пожилых пациентов приводит к значительному снижению посещений ими врача за год, что исследователи связывают с устранением побочных эффектов препаратов [60], и что БЗД относятся к препаратам, потенциально опасным в пожилом возрасте, и включены в так называемые критерии Бирса (руководство для работников здравоохранения, направленное на помощь в назначении больным старше 65 лет наиболее безопасных препаратов) [61]. Этот список пересматривается с определенной регулярностью (1997, 2003, 2012, 2015) Американской гериатрической ассоциацией. Последний пересмотр указывает на то, что для лечения инсомнии, ажитации или делирия в пожилом возрасте следует избегать любых БЗД [61–63]. Причин для этого достаточно много, и зависимость не единственная из них. В течение последних 25 лет в эпидемиологических исследованиях сообщается, что использование БЗД в пожилом возрасте в 1,5 раза увеличивает риск падений и переломов [64]. Этот по-

бочный эффект осложняется наличием явлений остеопороза в пожилом возрасте [65–67].

Существует ряд работ, в которых указывается на увеличение риска падений и переломов при применении в пожилом возрасте БЗД с длительным периодом полувыведения [68, 69]. Однако последние исследования показывают, что период полувыведения БЗД не играет существенной роли [70], в отличие от дозы препарата, увеличение которой связано с еще большей вероятностью падений и переломов [71].

Нельзя не указать, что риск падений вследствие приема БЗД схож с риском падений в следствии приема других препаратов, часто назначаемых в пожилом возрасте, включая антидепрессанты, антигипертензивные препараты, диуретики, бета-блокаторы, нейролептики и седативные препараты [72]. А некоторые исследования показывают, что риск падений у пациентов с деменцией значительно увеличивается вследствие приема антидепрессантов и нейролептиков, нежели БЗД [73], что говорит о необходимости строгого контроля назначения любых психотропных средств в этом возрасте.

Прием БЗД в пожилом возрасте приводит и к другим побочным эффектам, включая запоры [74], задержку мочи [75], увеличение количества автоаварий, особенно при сочетании БЗД с антидепрессантами [76], и более раннюю смерть [77]. Атипичная реакция на БЗД в виде психомоторного возбуждения, галлюцинаций и бреда также более характерна для лиц пожилого возраста [78].

Когнитивные нарушения у этой группы больных вследствие приема БЗД имеют особо важное значение [79], так как БЗД часто назначают больным с высоким риском развития деменции. Данные двух ретроспективных исследований показывают, что при приеме БЗД более 3 месяцев возможно повышение риска развития деменции [80, 81]. При этом БЗД с длительным периодом полувыведения могут более негативно влиять на когнитивные способности [79]. В мета-анализах приводятся данные об увеличении риска развития деменции у больных, принимающих БЗД, в 1,5–2 раза по сравнению с пациентами, которые никогда не использовали препараты этой группы [82]. Этот эффект зависит от длительности применения БЗД: при использовании их в течение 3–6 месяцев риск развития болезни Альцгеймера повышается на 32 %, а более 6 месяцев – на 84 % [83].

Использование БЗД пациентами с установленным диагнозом деменции приводит к более выраженным когнитивным нарушениям и ведет к быстрому появлению таких побочных эффектов, как амнезия и седация [84, 85]. Rosenberg et al. (2012) показали положительную корреляцию между применением БЗД и усилением тяжести деменции [86]. Однако другие авторы обнаруживали уменьшение частоты приема БЗД с утяжелением деменции [87].

Частота инсомнических нарушений и состояний психомоторного возбуждения при деменции заставляет искать альтернативу БЗД. Исследование Glass et al. (2005) не обнаружило статистически значимых различий между БЗД и Z-препаратами в отношении расстройств сна [88]. Авторы пришли к выводу, что преимущества, связанные с использованием бензодиазепинов, спорные и сочетаются с существенным

риском, особенно если пациенты находятся в группе риска падений или когнитивных нарушений.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентов с болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией сравнивался эффект внутримышечного назначения лоразепама, оланзапина и плацебо и было обнаружено превосходство лоразепама и оланзапина над плацебо, без значимых различий между активными препаратами. При этом побочные эффекты чаще отмечались в группе БЗД [89].

Таким образом, использование БЗД в пожилом возрасте, по-видимому, необходимо ограничить, особенно в общемедицинской сети, учитывая частую неосведомленность врачей об их побочных эффектах. Dell'Osso (2015) приводит три клинических правила назначения БЗД у пациентов этой возрастной группы: наиболее короткий период лечения, предпочтение БЗД с коротким периодом полувыведения и медленная титрация дозы [20].

Кататония

Кататонический синдром встречается почти у 10 % пациентов психиатрических стационаров [90]. И, как это ни странно, большинство пациентов с кататонией страдают БАР (43 %), а вовсе не шизофренией (30 %) [91, 92]. Кататония в меньшей степени связана с другими психическими расстройствами (ПТСР, аутизм, синдром отмены алкоголя и т. д.), однако она является ведущим синдромом у большинства больных с анти-NMDA-рецепторным энцефалитом [93, 94], и эффективное лечение должно начинаться с установки точного диагноза. Одним из надежных способов диагностики кататонии является лоразепамовый тест (Lorazepam Challenge Test). После обнаружения у пациента симптомов кататонии ему назначают внутривенно 1–2 мг лоразепама. Через 5 минут пациента осматривают снова, и если изменений нет, делают еще одну инъекцию лоразепама. Тест считается положительным при редукции кататонической симптоматики не менее 50 % в соответствии со стандартизированными оценочными шкалами. Ответ на тест при внутримышечном введении обычно развивается через 10 минут, при пероральном приеме время ответа увеличивается до 15 и 30 минут [95].

БЗД являются препаратами выбора при кататонии с эффективностью до 70–80 % [96–99]. После положительного теста продолжают назначение лоразепама в дозе от 8 до 24 мг/сут, начиная с 1–2 мг каждые 4–12 часов с постепенным подъемом дозы [100, 101]. Лоразепам обычно является препаратом выбора при кататонии [97], однако также доказана эффективность диазепам [99], оксазепам [102] и клоназепам [103].

Следует учесть, что большинство литературных данных свидетельствует о незначительной эффективности БЗД при кататоническом синдроме, развивающемся в рамках шизофрении. Так, в проведенном Westmann et al. (1992) 5-летнем исследовании не было выявлено эффективности БЗД при лечении хронической кататонии при шизофрении [103], схожие результаты были обнаружены и в исследовании лоразепама [104].

При неэффективности БЗД при кататонии, а также в тяжелых случаях, угрожающих жизни, рекомендовано проводить электросудорожную терапию [95].

Алкоголизм

Алкогольный абстинентный синдром (ААС) является одним из основных проявлений синдрома зависимости. Предположительный патогенез ААС связан с адаптивными изменениями в работе нервной системы, которые включают снижение уровня ГАМК и чувствительности ГАМК-рецепторов [105, 106], а также с активацией глутаматных систем [107], что при отсутствии алкоголя приводит к гиперактивации нервной системы. При хроническом воздействии алкоголя ГАМК-рецепторы становятся менее чувствительными, и для достижения того же уровня воздействия требуются более высокие концентрации спирта, что и вызывает «толерантность» [105]. БЗД имеют перекрестную толерантность с алкоголем, воздействуя на ГАМК-А-рецепторы [108], что позволяет заменить один агент (алкоголь) другим (БЗД).

БЗД зарекомендовали себя как эффективные и безопасные препараты, которые являются основой лечения синдрома отмены алкоголя [105]. Они имеют достаточные доказательства в отношении предотвращения развития алкогольного делирия, судорожных пароксизмов и вегетативных нарушений [109, 110]. Эффективность при лечении ААС внутри группы БЗД примерно одинакова, выбор зачастую зависит от особенностей пациента (возраст, судорожные пароксизмы в анамнезе и т. д.).

БЗД рекомендуется назначать в течение 1 недели и не рекомендуется их использование более 4 недель [111] вследствие высокого риска развития зависимости [112]. И хотя ряд авторов указывали на то, что замена алкогольной зависимости на бензодиазепиновую может иметь более благоприятные последствия для пациента [113], в настоящее время использование БЗД рекомендуется ограничить периодом детоксикации [114].

Существует несколько режимов дозирования БЗД при ААС, при одном из которых пациенты получают 20 мг в диазепамовом эквиваленте каждые 2 часа [115], при других БЗД назначаются в зависимости от степени тяжести ААС [116] или же по расписанию (3–4 раза в сутки), последний вариант чаще используется у амбулаторных пациентов [111]. Начальная доза для пациентов пожилого возраста обычно сокращается на 30–50 % [111].

Пациенты, которые имеют судорожные пароксизмы в течение текущего ААС или в анамнезе, должны получить инъекцию 2 мг лоразепама, который считается более эффективным по сравнению с диазепамом в отношении предотвращения судорожных пароксизмов [117].

Таким образом, БЗД остаются препаратами выбора при лечении ААС, но их длительное использование у больных с синдромом зависимости в анамнезе должно быть ограничено.

Инсомнические расстройства

Благодаря быстрому наступлению эффекта БЗД остаются одними из самых часто назначаемых препаратов для лечения нарушений сна [118]. Так, в соответствии с последними исследованиями до 33 % взрослого населения Северной Америки принимают

БЗД или Z-препараты для коррекции нарушений сна [119]. Эти препараты доказали свою эффективность в многочисленных исследованиях и мета-анализах [120, 121, 122]. Однако в большинстве исследований оценивалась эффективность и безопасность применения БЗД при инсомнии в течение короткого времени (2–4 недели), что не дает возможности с уверенностью говорить о результатах более длительных сроков лечения [88], а с учетом риска развития зависимости и других побочных эффектов БЗД не рекомендуются для длительного (более 2–4 недель) лечения инсомнии [118, 119]. Поскольку БЗД и Z-препараты на сегодняшний день являются наиболее эффективными средствами для лечения инсомнии, многие пациенты продолжают их прием без предписания врача, поэтому каждому пациенту необходимо разъяснять риск развития зависимости, синдрома отмены и других побочных эффектов, сопряженных с приемом БЗД.

В мета-анализе А. Holbrook (2000) прием БЗД по сравнению с Z-препаратами и антидепрессантами ассоциировался с большим количеством побочных эффектов в виде дневной сонливости, головокружения, слабости, когнитивными нарушениями [123], а также в большей степени приводил к увеличению риска автоаварий [124]. Однако эти побочные эффекты не отражались на увеличении числа выживаний пациентов из исследований, что некоторые авторы связывали с появлением зависимости [125]. Еще один побочный эффект, наблюдаемый при использовании БЗД, это «синдром отдачи» (rebound), который проявляется при резкой отмене препаратов этой группы в виде возврата имеющихся симптомов, часто в еще более выраженной форме [123]. И хотя это непродолжительный синдром, длящийся в течение 2–3 дней, он может привести к появлению выраженного беспокойства у пациента и возобновлению приема БЗД, поэтому все пациенты, принимающие БЗД, должны быть предупреждены о необходимости консультации с врачом при желании изменить дозу или режим приема препарата [5].

И хотя БЗД показывают достаточную эффективность в отношении инсомнии, их применение должно ограничиваться 2–4 неделями и учитывать ряд клинических характеристик пациента (возраст, склонность к зависимостям, течение инсомнии и др.). Большинство рекомендаций сводится к тому, что длительное использование БЗД в лечении инсомнии возможно только в тяжелых случаях, которые существенно нарушают качество жизни больного [126].

Зависимость от БЗД

Одним из основных побочных эффектов, который остановил победоносное продвижение БЗД в 1980-х годах, оказался риск развития зависимости. Однако многие авторы все еще не считают этот факт доказанным. Так, O'Brien C.P. et al. (2005) указывают на то, что было проведено более тысячи исследований, касающихся зависимости от бензодиазепинов, однако результаты многих из них несопоставимы [127]. Другие ссылаются на то, что большинство исследовательских работ касаются вопросов клиники злоупотребления бензодиазепинами в аспекте коморбидности данного расстройства с наркоманиями

или алкоголизмом [127–130]. Большой разброс данных о распространенности зависимости от БЗД (от 0,5 до 7 %) А.Б. Смулевич (2005) объясняет тем, что существуют концептуальные разногласия в наличии специфических критериев бензодиазепиновой зависимости, а также сложности в дифференциальной диагностике синдрома отмены, rebound-синдромов и обострения тревожной симптоматики [131]. Другие авторы пытаются найти причины этой проблемы в назначении препаратов с коротким периодом полувыведения и явлениях «междозовой симптоматики» или «симптомов прорыва», основным следствием чего является самостоятельное сокращение пациентом временного интервала между последовательными приемами препарата, вызванное нарастанием симптомов тревоги по мере падения концентрации препарата в крови [132]. Существуют два основных варианта трактовки феномена зависимости от БЗД: 1) рассмотрение его в рамках проблемы лекарственной зависимости и 2) в результате ятрогенного воздействия (этот вариант может быть исключен изначальным выбором адекватного режима дозирования или заменой на препарат с более подходящими фармакокинетическими параметрами) [133].

Современные данные не дают оснований долго дискутировать на эту тему и отрицать факт наличия явлений зависимости от БЗД. Использование препаратов этой группы от 3 до 6 недель даже в терапевтической дозе связано с риском развития зависимости [2, 134]. Около 25 % пациентов, длительно использующих БЗД, становятся физически зависимыми [135], и до 60 % больных, кто принимает их в течение длительного времени, испытывают различные по выраженности симптомы отмены при резком прекращении приема [136, 137].

Развитие синдрома зависимости предположительно схоже с зависимостью от других психоактивных веществ (бензодиазепины приводят к выбросу дофамина в вентральной области покрышки) и последующим изменениям в экспрессии рецепторов глутаматергической системы [138]. Ряд авторов описали как острый (5–28 дней), так и затяжной (до 12 месяцев и дольше) вариант абстинентного синдрома [139], отмечая, что около 10–25 % пациентов, регулярно принимающих БЗД, испытывают затяжной вариант. Психические и физические симптомы также подробно описаны в литературе [140, 141].

И хотя большинство рекомендаций предписывают использование БЗД короткими курсами (2–4 недели) в минимальных дозах и их ограниченное использование в группах пациентов с высоким риском формирования зависимости, это правило часто игнорируется врачами [142] или же пациенты получают недостаточно полную информацию о правилах приема БЗД и риске формирования зависимости. Наличие зависимости от любых других психоактивных веществ в анамнезе, особенно полинаркомании, является достоверным фактором увеличения риска развития бензодиазепиновой аддикции [142]. Даже курение табака является фактором, увеличивающим веоятность формирования зависимости от БЗД [143], к другим факторам относятся молодой возраст и сексуальное насилие в детстве [144], проблемы с законом, особенно судимость за хранение

наркотиков или вождение автомобиля в состоянии опьянения [143].

При назначении БЗД следует помнить, что некоторые из них обладают более выраженным аддиктивным потенциалом [145]. Причины этого разнообразны, но в основном зависят от личностных особенностей, периода полувыведения (чем он меньше, тем выше риск развития синдрома отмены и зависимости) [146], мощности в диазепамовом эквиваленте (так, 2 мг алпразолама эквивалентны 20 мг диазепаму), что необходимо учитывать, если предполагается его длительное применение [145].

При длительном применении БЗД очень важна тактика, выбираемая для отмены препарата. Одна из предлагаемых схем отмены БЗД при их длительном применении – это «фармакологическая», включающая в себя замену БЗД на препараты других групп [147]. Наиболее часто с этой целью используются бупропион, мелатонин, тразодон, прегабалин и флумазенил, который показал уменьшение проявлений синдрома отмены БЗД, уменьшение риска развития рецидива и снижение тяги к повторному приему [146, 148, 149]. Однако большинство из этих препаратов имеет недостаточную доказательную базу и требует проведения дополнительных исследований. Еще одна имеющаяся в арсенале врача схема – это «постепенное снижение дозы». Наиболее часто используют схему, при которой доза БЗД снижается на 25 % еженедельно (принимается 75 % первоначальной дозы в течение недели, затем 50 % в течение недели и затем 25 % начальной дозы в течение недели) [148, 149]. Следующая возможная стратегия – «психологическая», которая подразумевает использование психологических интервенций и психотерапии (в наибольшей степени доказана эффективность когнитивно-поведенческой терапии), но последние исследования показывают преимущества сочетанных схем. Так, использование когнитивно-поведенческой терапии совместно с «постепенной редукцией дозы» было более эффективно по сравнению с использованием одной из методик [150]. В недавнем Кохрейновском обзоре РКИ различных психосоциальных интервенций также подтвердилась эффективность когнитивно-поведенческой терапии, техник релаксации и писем пациентам с рекомендациями отказа от БЗД, однако в нем не было обнаружено убедительных доказательств относительно эффективности мотивирующих интервью [151].

Выводы

На основании проанализированных литературных данных мы можем сделать вывод о достаточности больших ограничениях в использовании БЗД в клинической практике, которые особенно касаются больных с ПТСР, пациентов пожилого возраста, пациентов со склонностью к зависимостям и когнитивными нарушениями. БЗД остаются препаратами выбора при таких нозологиях, как алкогольный абстинентный синдром, кататонический синдром и при необходимости кратковременной седации или быстрого купирования пароксизмальной тревоги. В остальных же случаях БЗД должны назначаться как препараты второй линии терапии в минимально возможных дозах, на период не более 2–4 недель.

При назначении БЗД необходимо учитывать фармакокинетические свойства назначаемых препаратов, а при их отмене использовать имеющиеся схемы, включающие постепенное снижение дозы и присоединение психотерапевтических методик. Пациент,

получающий БЗД, или его родственники должны быть обязательно проинформированы о возможных побочных эффектах, чтобы предотвратить риск развития зависимости, автомобильных аварий, падений и переломов и т. д.

Список литературы

- Shorter E. Benzodiazepines. A Historical Dictionary of Psychiatry. – Oxford: Oxford University Press, 2005. – P. 41–42.
- Hood S, Norman A, Hince D.A. et al. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil // *Br J Clin Pharmacol.* – 2014. – Feb. – Vol. 77 (2). – P. 285–294.
- Тиганов А.С. Экзогенные психические расстройства. – М., 1999. – 234 с.
- Аведисова А.С. Появится ли альтернатива бензодиазепинам? // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2006. – № 2.
- Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? // *Br J Clin Pharmacol.* – 2014. – Feb. – Vol. 77 (2). – P. 295–301. – doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x.
- Ashton H. Benzodiazepines: How They Work and How to Withdraw. – 2013. – URL: <http://www.benzo.org.uk/manual/bzsched> (дата обращения 02.02.2016).
- Johnson J, Streltzer B. Risks Associated with Long-Term Benzodiazepine Use // *Am Fam Physician.* – 2013. – Aug. 15. – Vol. 88 (4). – P. 224–225.
- Greenblatt D.J. et al. Psychotropic drug prescribing in the United States // *J Clin Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 31 (1). – P. 1–3.
- Alessi-Severini S, Boulton J.M. et al. Use of benzodiazepines and related drugs in Manitoba: a population-based study // *CMAJ Open.* – 2014. – Vol. 2. – P. 208–216.
- Ford E.S., Wheaton A.G., Cunningham T.J., Giles W.H., Chapman D.P., Croft J.B. Trends in outpatient visits for insomnia, sleep apnea, and prescriptions for sleep medications among US adults: findings from the national ambulatory medical care survey, 1999–2010 // *Sleep.* – 2014. – Vol. 37. – P. 1283–1293.
- Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М., 1996.
- Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2004.
- Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. – М., 2012.
- Клиническая фармакология / под общ. ред. В.Г. Кукеса. – М., 2004.
- Griffin C.E. 3rd, Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System – Mediated Effects // *The Ochsner Journal.* – 2013. – Vol. 13. – P. 214–223.
- Sieghart W. Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update // *J Psychiatry Neurosci.* – 1994. – Jan. – Vol. 19 (1). – P. 24–29.
- Rudolph U., Crestani F., Benke D. et al. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes // *Nature.* – 1999. – Oct. 21. – Vol. 01 (6755). P. 796–800. Erratum in: *Nature.* – 2000. – Apr. 6. – Vol. 404 (6778). – P. 629.
- Kaufmann W.A., Humpel C., Alheid G.F., Marksteiner J. Compartmentation of alpha 1 and alpha 2 GABA(A) receptor subunits within rat extended amygdala: implications for benzodiazepine action // *Brain Res.* – 2003. – Feb. 21. – Vol. 964 (1). – P. 91–99.
- Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1234н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах, посттравматическом стрессовом расстройстве». – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144525/31fd454769165076385e2aba5d17a352455dfc1c/ (дата обращения 02.02.2016).
- Dell'Osso B. et al. Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2015. – Vol. 11. – P. 1885–1909.
- Guina J, Rossetter S.R., De Rhodes B.J., Nahhas R.W., Welton R.S. Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Psychiatr Pract.* – 2015. – Jul. – Vol. 21 (4). – P. 281–303.
- Gelpin E, Bonne O, Peri T. et al. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study // *J Clin Psychiatry.* – 1996. – Vol. 57. – P. 390–394.
- Zohar J, Juven-Wetzler A, Sonnino R. et al. New insights into secondary prevention in post-traumatic stress disorder // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2011. – Vol. 13. – P. 301–309.
- Carraresi C, Akiskal H.S., Yong S.S. et al. Post-traumatic stress disorder in DSM-5: estimates of prevalence and criteria comparison versus DSM-IV-TR in a non-clinical sample of earthquake survivors // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 151 (3). – P. 843–848.
- Matar M.A., Zohar J., Kaplan Z. et al. Alprazolam treatment immediately after stress exposure interferes with the normal HPA-stress response and increases vulnerability to subsequent stress in an animal model of PTSD // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 283–295.
- US Department of Veterans Affairs. Clinical practice guideline for management of post-traumatic stress. – Washington, DC, USA: Department of Defense, Quality Management Division, United States Army, 2010. – URL: <http://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/ptsd/> (дата обращения 04.02.2016).
- Bandelow B, Sher L, Bunevicius R. et al. WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2012. – Vol. 16 (2). – P. 77–84.
- Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J. et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 28 (5). – P. 403–439.
- Ursano R.J., Bell C, Eth S. et al. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder // *Am J Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161 (Suppl. 11). – P. 3–31.
- Cates M.E., Bishop M.H., Davis L.L., Lowe J.S., Woolley T.W. Clonazepam for treatment of sleep disturbances associated with combat-related posttraumatic stress disorder // *Annals of Pharmacotherapy.* – 2004. – Vol. 38. – P. 1395–1399.
- Bruce P. Capehart Benzodiazepines, Posttraumatic Stress Disorder, and Veterans: Good News and Why We're Not Done Yet // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (3). – P. 307–309.
- Greenberg P.E., Sisitsky T., Kessler R.C., Finkelstein S.N., Berndt E.R., Davidson J.R., Ballenger J.C., Fyer A.J. The economic burden of anxiety disorders in the 1990. // *J Clin Psychiatry.* – 1999. – Jul. – Vol. 60 (7). – P. 427–435.
- Davis K.L., Charney D., Coyle J.T., Nemeroff C. (eds.). *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress.* – Philadelphia: American College of Neuropsychopharmacology, 2002. – P. 981–992.
- Andlin-Sobocki P., Wittchen H.U. Costs of anxiety disorders in Europe // *Eur J Neurol.* – 2005. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. 39–44.
- Uhlenhuth E.H., Balter M.B., Ban T.A., Yang K. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications. VI. Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders, 1992–1997 // *Depress Anxiety.* – 1999. – Vol. 9. – P. 107–116.
- Pirraglia P.A., Stafford R.S., Singer D.E. Trends in prescribing of selective serotonin reuptake inhibitors and other newer antidepressant agents in adult primary care. *Prim Care Companion // J Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 5. – P. 153–157.
- Baldwin D.S., Allgulander C., Bandelow B., Ferre F., Pallanti S. An international survey of reported prescribing practice in the treatment of patients with generalised anxiety disorder. // *World J Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 13. – P. 510–516.
- Berney P., Halperin D., Tango R., Daeniker-Dayer I., Schulz P. A major change of prescribing pattern in absence of adequate evidence: benzodiazepines versus newer antidepressants in anxiety disorders // *Psychopharmacol Bull.* – 2008. – Vol. 41. – P. 39–47.
- Draper R.J., Daly I. Alprazolam and amitriptyline: a double blind comparison of anxiolytic and anti-depressant activity // *Ir Med J.* – 1983. – Vol. 76. – P. 453–456.
- Allsopp L.F., Cooper G.L., Poole P.H. Clomipramine and diazepam in the treatment of agoraphobia and social phobia in general practice // *Curr Med Res pin.* – 1984. – Vol. 9 (1). – P. 64–70.
- Offidani E., Guidi J., Tomba E., Fava G.A. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis // *Psychother Psychosom.* – 2013. – Vol. 82 (6). – P. 355–362. – doi: 10.1159/000353198.
- Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders // *Can J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 51 (Suppl. 2). – P. 9S–91S. – URL: https://www1.cpa-apc.org/Publications/CJP/supplements/july2006/anxiety_guidelines_2006.pdf (дата обращения 04.02.2016).
- Baldwin D., Woods R., Lawson R., Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* – 2011. – Mar. – Vol. 11. – P. 342.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: management in primary, secondary and community care. NICE clinical guideline 113. – URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg113/chapter/guidance> (дата обращения 06.02.2016).
- Nardi A.E., Freire R.C., Versiani M. A randomized, naturalistic, parallel-group study for the longterm treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 120–126.
- Мосолов С.Н. Биоплярное аффективное расстройство. Диагностика и лечение. – М: Медпресс, 2008. – 383 с.
- Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // *Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике)* / под ред. С.Н. Мосолова. – М. Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.
- Gillies D., Sampson S., Beck A., Rathbone J. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 9. – CD003079.
- Цукарзи Э.Э. Парентеральная терапия бензодиазепиновыми транквилизаторами в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств.* – 2014. – № 4. – С. 32–36.
- Yatham L.N., Kennedy S.H., Parkh S.V. 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. – Vol. 15 (1). – P. 1–44.

51. Gaillard R., Ouanas A., Spadone C., Llorca P.M., Lôo H., Baylé F.J. Benzodiazepines and schizophrenia: a review of the literature *Encephale*. – 2006. – Nov.-Dec. – Vol. 32 (6 Pt 1). – P. 1003-1010.
52. Hwan G., Kim H.R., Park S.H., Kim S.H., Park S.R., Kim G.H. Do benzodiazepines extend the duration of follow-up treatment in patients with bipolar disorder? // *Hum Psychopharmacol*. – 2006. – Jul. – Vol. 21 (5). – P. 319-325.
53. Sim F., Sweetman L., Kapur S., Patel M.X. Re-examining the role of benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a systematic review // *J Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 29 (2). – P. 212-223.
54. Tiihonen J., Suokas J.T., Suvisaari J.M., Haukka J., Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry*. – 2012. – Vol. 69 (5). – P. 476-483.
55. Baandrup L., Gasse C., Jensen V.D. et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (2). – P. 103-108.
56. Ster M., Gorup E. Psychotropic medication use among elderly nursing home residents in Slovenia: cross-sectional study // *Croatian medical journal*. – 2011. – Vol. 52 (1). – P. 16-24. – PMID: 21328716.
57. Lesen E., Carlsten A., Skoog I. et al. Psychotropic drug use in relation to mental disorders and institutionalization among 95-year-olds: a population-based study // *International psychogeriatrics / IPA*. – 2011. – Vol. 23 (8). – P. 1270-1277.
58. Linden M., Bar T., Helmchen H. Prevalence and appropriateness of psychotropic drug use in old age: results from the Berlin Aging Study (BASE) // *International psychogeriatrics / IPA*. – 2004. – Vol. 16 (4). – P. 461-480.
59. Mamdani M., Rapoport M., Shulman K.I., Herrmann N., Rochon P.A. Mental health-related drug utilization among older adults: prevalence, trends, and costs // *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13 (10). – P. 892-900. – PMID: 16223968/
60. Puustinen J., Nurminen J., Kukola M., Vahlberg T., Laine K., Kivela S.L. Associations between use of benzodiazepines or related drugs and health, physical abilities and cognitive function: a non-randomised clinical study in the elderly // *Drugs & aging*. – 2007. – Vol. 24 (12). – P. 1045-1059.
61. Beers M/H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update // *Arch Intern Med*. – 1997. – Vol. 157. – P. 153.
62. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults // *J Am Geriatr Soc*. – 2012. – Vol. 60. – P. 616.
63. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults // *J Am Geriatr Soc*. – 2015. – Vol. 63. – P. 2227.
64. Leipzig R.M., Cumming R.G., Tinetti M.E. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. I. Psychotropic drugs // *J Am Geriatr Soc*. – 1999. – Vol. 47 (1). – P. 30-39.
65. Koike T. Fall and fracture risk // *Clin Calcium*. – 2010. – 20 (9). – P. 1341-1347.
66. Olkkola K.T., Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines // *Handb Exp Pharmacol*. – 2008. – Vol. 182. – P. 335-360. – doi: 10.1007/978-3-540-74806-9_16.
67. Rang H., Dale M., Ritter J., Flower R. The nervous system—37. Anxiolytic and hypnotic drugs. Rang & Dale's pharmacology. 6. – London: Churchill Livingstone; 2007. – P. 536-542.
68. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S., Stone K., Fox K.M., Ensrud K.E. et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of osteoporotic fractures research group // *N Engl J Med*. – 1995. – Vol. 332 (12). – P. 767-773. – doi: 10.1056/NEJM199503233321202.
69. Koski K., Luukinen H., Laippala P., Kivela S.L. Risk factors for major injurious falls among the home-dwelling elderly by functional abilities. A prospective population-based study // *Gerontology*. – 1998. – Vol. 44 (4). – P. 232-238. – doi: 10.1159/000022017.
70. Khong T.P., de Vries F., Goldenberg J.S. B. et al. Potential Impact of Benzodiazepine Use on the Rate of Hip Fractures in Five Large European Countries and the United States // *Calcif Tissue Int*. – 2012. – Jul. – Vol. 91 (1). – P. 24-31.
71. Herings R.M., Stricker B.H., de Boer A. et al. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dose more important than elimination half-life // *Arch Intern Med*. – 1995. – Vol. 155. – P. 1801.
72. Tran K., Cimon K., Severn M. et al. Benzodiazepines in Older Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines // *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. – 2011. – Jan.
73. Sterke C.S., van Beeck E.F., van der Velde N. et al. New insights: dose-response relationship between psychotropic drugs and falls: a study in nursing home residents with dementia // *J Clin Pharmacol*. – 2012. – Vol. 52. – P. 947-955.
74. Fosnes G., Lydersen S., Farup P.G. Drugs and constipation in elderly in nursing homes: what is the relation? // *Gastroenterol Res Pract*. – 2012. – Article ID 290231.
75. Verhamme K., Sturkenboom M., Stricker B., Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention // *Drug Saf*. – 2008. – Vol. 31 (5). – P. 373-388.
76. Fournier J.P., Wilchesky M., Patenaude V., Suissa S. Concurrent Use of Benzodiazepines and Antidepressants and the Risk of Motor Vehicle Accident in Older Drivers: A Nested Case-Control Study // *Neurology and therapy*. – 2015. – Jun. – Vol. 4:1. – P. 39-51.
77. Lopez O.L., Wisniewski S.R., Becker J.T., Boller F., DeKosky S.T. Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease // *Arch Neurol*. – 1999. – Vol. 56. – P. 1266-1272.
78. Mancuso C.E., Tanzi M.G., Gabay M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options // *Pharmacotherapy*. – 2004. – Sep. – Vol. 24 (9). – P. 1177-1185.
79. Bierman E., Comijs H., Gundy C., Sonnenberg C., Jonker C., Beekman A. The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning in older persons: good, bad or indifferent? // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2007. – Vol. 22 (12). – P. 194-200.
80. Lagnaoui R., Begaud B., Moore N., Chaslerie A., Fournier A., Letenneur L., Dartigues J.F., Moride Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study // *J Clin Epidemiol*. – 2002. – Vol. 55. – P. 314-318.
81. Billioti de Gage S., Moride Y., Ducruet T., Kurth T., Verdoux H., Tournier M., Pariente A., Bйgaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study // *BMJ*. – 2014. – Vol. 9. – P. 349.
82. Billioti de Gage S., Begaud B., Bazin F., Verdoux H., Dartigues J.F., Peres K., Kurth T., Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study // *BMJ*. – 2012. – Vol. 345. – P. 6231.
83. Billioti de Gage S., Pariente A., Begaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? // *Expert opinion on drug safety*. – 2015. – Vol. 1. – P. 15.
84. Petrovic M., Mariman A., Warie H., Afschrift M., Pevernagie D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? // *Review of the literature. Acta Clin Belg*. – 2003. – Vol. 58. – P. 27-36.
85. Madhusoodanan S., Bogunovic O.J. Safety of benzodiazepines in the geriatric population // *Expert Opin Drug Saf*. – 2004. – Vol. 3. – P. 485-493.
86. Rosenberg P.B., Mielke M.M., Han D., Leoutsakos J.S., Lyketsos C.G., Rabins P.V., Zandi P.P., Breitner J.C., Norton M.C., Welsh-Bohmer K.A., Zuckerman I.H., Rattinger G.B., Green R.C., Corcoran C., Tschanz J.T. The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2012. – Vol. 27. – P. 1248-1257.
87. Steve T.A., Kirk A., Crossley M., Morgan D., D'Arcy C., Biem J., Forbes D., Stewart N. Medication use in patients presenting to a rural and remote memory clinic // *Can J Neurol Sci*. – 2008. – Vol. 35. – P. 669-671.
88. Glass J., Lanctt K.L., Herrmann N., Sproule B.A., Busto U.E. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits // *J Law Med*. – 2005. – Vol. 331 (7526). – P. 1169-1173.
89. Meehan K.M., Wang H., David S.R., Nisivocchia J.R., Jones B., Beasley C.M., Jr, Feldman P.D., Mintzer J.E., Beckett L.M., Breier A. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – Vol. 26. – P. 494-504.
90. Rosebush P.I., Mazurek M.F. Catatonia and its treatment // *Schizophr Bull*. – 2010. – Vol. 36 (2). – P. 239-242. – doi:10.1093/schbul/sbp141.
91. Pommepuy N., Januel D. Catatonia: resurgence of a concept. A review of the international literature // *Encephale*. – 2002. – Vol. 28 (6 Pt 1). – P. 481-492.
92. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G., Rossi J.E., Peng X., Lai M. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // *Lancet Neurol*. – 2008. – Vol. 7 (12). – P. 1091-1098. – doi:10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
93. Gulyayeva N.A., Massie M.J., Duhamel K.N. Anti-NMDA receptor encephalitis: psychiatric presentation and diagnostic challenges from psychosomatic medicine perspective // *Palliat Support Care*. – 2014. – Vol. 12 (2). – P. 159-163. – doi: 10.1017/S1478951513000515.
94. Fink M., Taylor M.A. Catatonia: A Clinician's Guideto Diagnosis and Treatment. – New York, NY: Cambridge University Press, 2003. – 256 p.
95. Sienaert P., Dhossche M., Van Campfort D., DeHert M., Gábor G. A clinical review of the treatment of catatonia // *Front Psychiatry*. – 2014. – Dec. 9. – P. 181. – doi: 10.3389/fpsy.2014.00181.
96. Hawkins J.M., Archer K.J., Strakowski S.M., Keck P.E. Somatic treatment of catatonia // *Int J Psychiatry Med*. – 1995. – Vol. 25 (4). – P. 345-369.
97. Payee H., Chandrasekaran R., Raju G.V. Catatonic syndrome: treatment response to Lorazepam // *Indian J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 41 (1). – P. 49-53.
98. Hung Y.Y., Huang T.L. Lorazepam and diazepam rapidly relieve catatonic features in major depression // *Clin Neuropharmacol*. – 2006. – Vol. 29 (3). – P. 144-147.
99. Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2009. – Vol. 21 (4). – P. 371-380. – doi: 10.1176/appi.neuropsych.21.4.
100. Dhossche D.M., Wachtel L.E., Goetz M., Sienaert P. Catatonia in psychiatric illnesses // *Fatemi H., Clayton P. (eds.) The Medical Basis of Psychiatry*. – New York: Springer, 2014.
101. Schmider J., Standhart H., Deuschle M., Drancoli J., Heuser I. A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46 (3). – P. 437-441. – doi: 10.1016/S0006-3223(98)00312-6.
102. Benazzi F. Parenteral clonazepam for catatonia // *Can J Psychiatry*. – 1991. – Vol. 36 (4). – P. 312.
103. Beckmann H., Fritze J., Franzek E. The influence of neuroleptics on specific syndromes and symptoms in schizophrenics with unfavourable long-term course. A 5-year follow-up study of 50 chronic schizophrenics // *Neuropsychobiology*. – 1992. – Vol. 26 (1-2). – P. 50-58. – doi: 10.1159/000118896.
104. Ungvari G.S., Chiu H.F., Chow L.Y., Lau B.S., Tang W.K. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1999. – Vol. 142 (4). – P. 393-398. – doi: 10.1007/s002130050904.
105. Sachdeva A., Choudhary M., Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond // *J Clin Diagn Res*. – 2015. – Sep. – Vol. 9 (9). – P. VE01-VE07. – doi: 10.7860/JCDR/2015/13407.6538. Epub 2015. Sep. 1.
106. Nutt D., Adinoff B., Linnola M. Benzodiazepines in the treatment of alcoholism // *Galanter M. (ed.) Recent Development in Alcoholism*. – Vol. 8. New York: Plenum Press, 1989. – P. 283-313.

107. Dodd P.R., Beckmann A.M., Davidson M.S., Wilce P.A. Glutamate mediated transmission, alcohol, and alcoholism // *Neurochem Int.* – 2000. – Vol. 37 (5–6). – P. 509–533.
108. Kohl R.R., Katner J.S., Chernet E., McBride W.J. Ethanol and negative feedback regulation of mesolimbic dopamine release in rats // *Psychopharmacology.* – 1998. – Vol. 139 (1–2). – P. 79–85.
109. Tsai G., Gastfriend D.R., Coyle J.T. The glutamatergic basis of human alcoholism // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152 (3). – P. 332–340.
110. Mayo-Smith M.F. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline // *JAMA.* – 1997. – Vol. 278 (2). – P. 144–151.
111. Rolland B., Paille F., Gillet C., Rigaud A., Moirand R., Dano C., Dematteis M., Mann K., Aubin H.J. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies // *CNS Neurosci Ther.* – 2016. – Jan. – Vol. 22 (1). – P. 25–37. – doi: 10.1111/cns.12489/
112. Schuster C.L., Humphries R.H. Benzodiazepine dependency in alcoholics // *Connecticut Medicine.* – 1981. – Vol. 45. – P. 11–13.
113. Jaffe J., Ciraulo D. Drugs used in the treatment of alcoholism // Mendelson J., Mello N. (eds.). *The diagnosis and treatment of alcoholism.* 2nd ed. – New York, NY: McGraw-Hill, 1985. – P. 355–389.
114. Zindel L.R., Kranzler H.R. Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorders: Seventy-Five Years of Progress // *J Stud Alcohol Drugs Suppl.* – 2014. – Mar. – Vol. 75 (Suppl. 17). – P. 79–88.
115. Manikant S., Tripathi B.M., Chavan B.S. Loading dose diazepam therapy for alcohol withdrawal state // *Indian J Med Res.* – 1993. – Vol. 98. – P. 170–173.
116. Saitz R., Mayo-Smith M.F., Roberts M.S., Redmond H.A., Bernard D.R., Calkins D.R. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial // *JAMA.* – 1994. – Vol. 272. – P. 519–523.
117. D'Onofrio G., Rathlev N.K., Ulrich A.S., Fish S.S., Freedland E.S. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 915–919.
118. Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn // *Sleep Medicine Reviews.* – 2002. – Vol. 6. – P. 97–111;
119. Glass J., Lancôt K.L., Herrmann N., Sproule B.A., Busto U.E. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits // *BMJ.* – 2005. – Vol. 331 (7526). – P. 1169.
120. Buscemi N., Vandermeer B., Wiltmans M. The Efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCTs Society of General Internal Medicine, 2007. – Vol. 22. – P. 1335–1350.
121. Smith M.T., Perlis M.L., Park A. et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia // *Am J Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 5–11.
122. Glass J., Lancôt K., Herrmann N., Sproule B.A., Busto U. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits // *BMJ.* – 2005. – Vol. 331. – P. 1169.
123. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A., Cheng Ch., King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia // *CMAJ.* – 2000. – Vol. 162 (2). – P. 225–233.
124. 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.
125. Wilson S.J., Nutt D.J., Alford C. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders // *J Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24 (11). – P. 1577–1601.
126. Thomas R.E. Benzodiazepine use and motor vehicle accidents // *Can Fam Physician.* – 1998. – Vol. 44. – P. 799–808.
127. O'Brien C.P. Benzodiazepine use, abuse, and dependence // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66 (Suppl. 2). – P. 28–33.
128. Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л., Клименко Т.В. и др. Зависимость от психоактивных веществ // *Наркология.* – 2002. – № 9. – С. 2–9.
129. Busto U.E., Ruiz I., Busto M., Gacitua A. Benzodiazepine use in Chile: impact of availability on use, abuse and dependence // *J Clin Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 16 (5). – P. 363–372.
130. Ross J., Darke S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia // *Addiction.* – 2000. – Vol. 95 (12). – P. 1785–1783.
131. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. – М.: Медиа Сфера, 2005.
132. Ястребов Д.В. Алпразолам сегодня: 30 лет дискуссии об индивидуальных показателях и безопасности // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2012. – № 1. – С. 62–68.
133. Higgitt A.C., Lader M.H., Fonagy P. Clinical management of benzodiazepine dependence // *Br Med J.* – 1985. – Vol. 291. – P. 688–690.
134. Психофармакологические и противоэпилептические препараты, разрешенные к применению в России. Изд. 2-е, испр. и доп. / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2004.
135. Lader M., Kyriacou A. Withdrawing Benzodiazepines in Patients With Anxiety Disorders Curr // *Psychiatry Rep.* – 2016. – Jan. – Vol. 18 (1). – P. 8. – doi: 10.1007/s11920-015-0642-5.
136. Ashton H. Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines // *J Subst Abuse Treat.* – 1991. – Vol. 8. – P. 19–28.
137. Cuevas C., Sanz E.J., de la Fuente J.A., Padilla J., Berenguer J.C. The Severity of Dependence Scale (SDS) as screening test for benzodiazepine dependence: SDS validation study // *Addiction.* – 2000. – Vol. 95. – P. 245–250.
138. NIDA Notes Staff. Well-known mechanism underlies benzodiazepines' addictive properties // *NIDA Notes.* – 2012. – Vol. 24. – P. 7–11.
139. Schweizer E., Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1998. – Vol. 393. – P. 95–101.
140. Ashton H. Protracted withdrawal from benzodiazepines: the post-withdrawal syndrome // *Psychiatr Ann.* – 1995. – Vol. 25. – P. 174–179.
141. Lader M. Benzodiazepines revisited – will we ever learn? // *Addiction.* – 2011. – Vol. 106. – P. 2086–2109.
142. Weaver M.F. Prescription Sedative Misuse and Abuse // *Yale J Biol Med.* – 2015. – Sep. 3. – Vol. 88 (3). – P. 247–256.
143. Turk D.C., Swanson K.S., Gatchel R.J. Predicting opioid misuse by chronic pain patients: a systematic review and literature synthesis // *Clin J Pain.* – 2008. – Vol. 24 (6). – P. 497–508.
144. Brett J., Murnion Br. Management of benzodiazepine misuse and dependence // *Aust Prescr.* – 2015. – Oct. – Vol. 38 (5). – P. 152–155.
145. Ives T.J., Chelminski P.R., Hammett-Stabler C.A., Malone R.M., Perhac J.S., Potisek N.M. et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study // *BMC Health Serv Res.* – 2006. – Vol. 6 (1). – P. 46.
146. Hallfors D., Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis // *Am J Public Health.* – 1993. – Sep. – Vol. 83 (9). – P. 1300–1304.
147. Pollmann A.S., Murphy A.L., Bergman J.C., Gardner D.M. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review // *MC Pharmacology and Toxicology.* – 2015. – Vol. 16. – P. 19. – doi: 10.1186/s40360-015-0019-8.
148. Gerra G., Zaimovic A., Giusti F., Moi G., Brewer C. Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study // *Addict Biol.* – 2002. – Vol. 7. – P. 385–395.
149. Guaglio G., Pattaro C., Gerra G., Mathewson S., Verbanck P., Desjarlais D.C., Lugini F. High dose benzodiazepine dependence: description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam // *Psychiatry Res.* – 2012. – Vol. 198. – P. 457–462.
150. Parr J.M., Kavanagh D.J., Cahill L., Mitchell G., Young R.McD. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis // *Addiction.* – 2009. – Vol. 104. – P. 13–24.
151. Darker C.D., Sweeney B.P., Barry J.M., Farrell M.F., Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence // *The Cochrane Library.* – 2015.

Benzodiazepines. An attempt to arrive at an informed consensus

Yuriy Osadshiy, Roman Voblenko, Danil Archakov, Elena Tarakanova

Scientific and Production Association "Volgograd Center for disease prevention YugMed", Volgograd, Russia

SUMMARY. This article represents the review of the available researches of benzodiazepines conducted from 1980 to 2016, concerning their prescription at various mental diseases which main objective was the assessment of their efficiency and safety. Evidential researches in English and Russian languages were analyzed. The access to them was got through the PubMed and Medline databases. The recommendations of the international organizations dealing with mental health services issues were analyzed too. On the basis of the obtained data we draw a conclusion about the available restrictions in use of benzodiazepines at patients with post traumatic stress disorder, elderly age patients, patients with the propensity to addiction and cognitive impairments. While, benzodiazepines remain an integral part of treatment of an alcohol withdrawal syndrome, a catatonic disorders and rapid relief of panic disorders, it is necessary to appoint benzodiazepines taking into account their pharmacokinetic properties, in minimum possible doses, for no more than 2–4 weeks and with obligatory informing patients and relatives on possible side effects.

KEY WORDS: benzodiazepines, traumatic stress disorder, panic disorder, general anxiety disorder, Schizophrenia, bipolar affective disorder, catatonia, alcoholism, insomnia, benzodiazepine dependence, elderly age.

CONTACT: osadshiy@mail.ru

Антипсихотическая полипрагмазия: за и против

Н.Н. Петрова, М.В. Дорофейкова

Кафедра психиатрии и наркологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

РЕЗЮМЕ: В статье рассмотрена проблема применения сочетаний антипсихотиков. На сегодняшний день разрыв между результатами доказательной медицины и реальной повседневной практикой врача комбинированной терапии антипсихотиками достаточно велик. На основании данных литературы представлен обзор причин и негативных последствий антипсихотической полипрагмазии, а также описаны клинические ситуации, в которых она оправдана. Результаты исследований позволяют рекомендовать комбинированную антипсихотическую терапию пациентам, которым не помогли минимум три курса монотерапии антипсихотиками, включая клозапин; по возможности аугментировать антипсихотическую терапию препаратами других классов; при неизбежности антипсихотической полипрагмазии учитывать дозы препаратов (рисперидоновые и хлорпромазиновые эквиваленты). Стоит подчеркнуть, что большинство пациентов, проходящих курс комбинированной антипсихотической терапии, способны благополучно перейти к монотерапии антипсихотиком, тем самым снизив затраты на лечение и повысив комплаентность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, антипсихотическая терапия, полипрагмазия.

КОНТАКТ: petrova_nn@mail.ru

Комбинированная терапия психотических расстройств на различных этапах лечения может быть как минимум трех видов: комбинация антипсихотических средств и психотерапевтических реабилитационных методик; метод потенцирования — комбинация антипсихотиков и других видов психотропных средств — антидепрессантов, стабилизаторов настроения и транквилизаторов; комбинация двух и более антипсихотических препаратов. Особенностью современного этапа психофармакотерапии является **массовая полипрагмазия, т.е. широкое применение различных комбинаций психотропных средств**. До 80–90 % больных как в стационаре, так и амбулаторно одновременно получают два или более психотропных препарата [1, 2].

Клинические рекомендации по оптимальному использованию психотропных препаратов широкодоступны, однако назначение их в реальных условиях повседневной практики обычно отличается от предлагаемых алгоритмов. Полипрагмазия, применение высоких доз антипсихотических препаратов, а также поддерживающее лечение бензодиазепинами или антихолинергическими веществами не имеют надежной доказательной базы и могут вызывать серьезные неблагоприятные эффекты [3, 4].

Под антипсихотической полипрагмазией понимают комбинированное назначение двух и более **антипсихотических** препаратов [5]. Мнения о временном критерии для констатации полипрагмазии расходятся: одни авторы считали полипрагмазией сочетанную терапию на протяжении 14 дней [6], другие – 60 [7] или 90 суток [8]. E. Leckman-Westin и соавторы (2014) высказали мнение, что наиболее уместной, целесообразной мерой является срок более 90 суток с возможным перерывом длительностью 32 дня, так как именно этот период характеризуется чувствительностью 79,4 % и специфичностью 99,1 % [9]. Краткие эпизоды приема комбинации антипсихотиков могут присутствовать при смене терапии, переходе от одного препарата к другому, что соответствует современным стратегиям лечения [10–12].

Антипсихотическая полипрагмазия продолжает оставаться распространенным явлением как в отече-

ственной, так и в зарубежной клинической практике [4, 6, 9, 13–16]. Распространенность полипрагмазии антипсихотиков, по данным разных исследований, колеблется от 7 до 50 % [6, 17–20], а в большинстве источников составляет от 10 до 30 % [21, 22]. Анализ значительного числа исследований с почти 1,5 млн участников (82,9 % – больные шизофренией) показал, что средняя частота антипсихотической полипрагмазии в мире составляет 19,6 %. Наиболее часто используемым вариантом комбинированной терапии является сочетание антипсихотиков первого и второго поколения (42,4 %), второе место занимает комбинация двух антипсихотиков первого поколения (19,6 %), после нее – второй генерации (1,8 %). На протяжении периода с 1970-х по 2000-е годы средняя частота использования антипсихотической полипрагмазии значительно не менялась (1970–1979: 28,8 %; 1980–1989: 17,6 %; 1990–1999: 22,0 %; 2000–2009: 19,2 %, $p = 0,78$). Однако присутствуют заметные различия в регионах: в Азии и Европе полипрагмазию можно встретить чаще, чем в Северной Америке, в Азии – чаще, чем в Океании [5]. Различия показателей распространенности полипрагмазии могут объясняться разными демографическими и клиническими характеристиками выборок, а также различной длительностью исследований. Наибольшая распространенность антипсихотической полипрагмазии отмечается у пациентов психиатрических стационаров (более чем у половины больных) [23]. Ее назначение коррелирует с применением антипсихотиков первой генерации и корректоров, наличием диагноза «шизофрения», более редким использованием антидепрессантов и более частым – пролонгированных форм антипсихотиков [5].

Результаты анкетирования отечественных психиатров позволили опровергнуть предположение о том, что причиной применения высоких доз и комбинаций антипсихотиков, равно как и причиной развития неудачных исходов лечения, в большинстве случаев являются лишь неблагоприятное течение заболевания и/или относительная резистентность некоторой части больных к антипсихотической монотерапии в умеренных дозах [24]. По имеющимся данным, при купии-

ровании обострений 40 % психиатров предпочитают использовать комбинации «классических» антипсихотиков. 10 % врачей предпочитают добавлять второй антипсихотик в схему лечения при недостаточной эффективности первого, причем подавляющее большинство специалистов наращивают дозу. 7,5 % опрошенных врачей высказались за предпочтительность использования для профилактики рецидивов болезни комбинаций антипсихотиков. Выяснилось, что психиатры, работающие в мужских отделениях, для купирования обострений шизофрении предпочитают использовать комбинации двух и более антипсихотиков (в основном – традиционных), но практически не применяют для этих целей монотерапию антипсихотиками второй генерации. Вероятно, такого рода предпочтения обусловлены желанием быстрее редуцировать дезорганизацию поведения, импульсивность и агрессивность, которые, как известно, более выражены у пациентов-мужчин. Определенную роль, по всей видимости, играет дистресс, возникающий у психиатров при работе с наиболее тяжелым контингентом больных. Большинство работающих в женских отделениях больницы врачей предпочитают использовать монотерапию антипсихотиком первой генерации, хотя и среди них имеются сторонники полипрагмазии. На монотерапии остановили свой выбор лишь психиатры, работающие в реабилитационном отделении. Среди психиатров со стажем работы свыше 10 лет удельный вес «полипрагматиков» достигает максимума, по-видимому, вследствие устаревших стереотипов лечения.

Не вызывает сомнения недостаточная обоснованность антипсихотической полипрагмазии [21, 25, 26]. Комбинированная терапия нередко назначается без достаточных оснований и возможность лекарственных взаимодействий недоучитывается. Так, примерно пятая часть больных шизофренией амбулаторно наряду с пролонгированными нейролептиками дополнительно получает традиционные нейролептики или в последнее время атипичные антипсихотики внутрь, что может полностью нивелировать положительные особенности их клинического действия [4, 27].

Доказательства эффективности полипрагмазии встречаются лишь в небольших рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, описании клинических случаев и зачастую базируются на личном опыте врача [22, 26, 28–31]. Практически отсутствуют доклинические исследования комбинаций антипсихотиков, хотя изучаются варианты аугментации антипсихотической терапии препаратами других классов. Достаточно много внимания уделяется выявлению с антипсихотического потенциала соединений, на животных изучают побочные эффекты [32], однако это не распространяется на комбинированную антипсихотическую терапию [33].

Единого мнения о последствиях антипсихотической полипрагмазии в настоящее время не выработано. Большинство исследований свидетельствует о том, что антипсихотическая полипрагмазия сопряжена с целым рядом негативных последствий, включая повышение риска побочных эффектов по сравнению монотерапией [17, 29, 34, 35] и увеличение расходов на здравоохранение [36].

На примере анализа 575 историй болезни Е.В. Снедковым и К. Бадри было продемонстрировано, что применение комбинаций антипсихотических препаратов связано с более низким качеством ремиссий, что может быть обусловлено рядом факторов, в том числе большей тяжестью психического состояния, наличием терапевтической резистентности и низкой комплаентностью больных [15]. Вероятность развития побочных эффектов возрастает пропорционально количеству назначенных препаратов [4].

Наиболее убедительно нежелательные последствия антипсихотической полипрагмазии показаны для экстрапирамидных побочных эффектов, сопровождающихся применением антихолинэргических препаратов, и повышения уровня пролактина. Оба эти побочных эффекта могут быть объяснены большей суммарной дозой и блокадой дофаминовых рецепторов [37]. Хотя уменьшение доз каждого препарата при их комбинации может способствовать снижению побочных эффектов, вероятность эффективности их воздействия может снижаться с большей вероятностью [21]. Расхождение данных о частоте акатизии при антипсихотической полипрагмазии свидетельствует в пользу гипотезы о том, что она связана в первую очередь не с дофаминергической системой. Это согласуется с отсутствием, как правило, эффекта от применения антихолинэргических препаратов, в отличие от бета-блокаторов и бензодиазепинов [38]. Кроме того, антипсихотическая полипрагмазия связана с увеличением риска метаболического синдрома [17, 33, 35, 39]. В пользу избегания антипсихотической полипрагмазии свидетельствуют данные о повышенном риске таких побочных эффектов, как паркинсонизм, гиперпролактинемия, гиперсаливация, седация и сонливость, когнитивные нарушения, сахарный диабет и, возможно, дислипидемия [5].

Отмечено, что при одновременном назначении двух или более антипсихотиков большинство врачей не учитывают хлорпромазиновые эквиваленты, что становится наиболее частой причиной нерациональной терапии, а в итоге – нейротоксического влияния высоких и сверхвысоких суммарных доз на интегративные (лобные) функции, замедления процессов восстановления, ухудшения качества ремиссий, развития психических и соматоневрологических побочных эффектов [4].

В то же время нельзя исключить эффект когорты: нравственно-психологическая ориентация индивида на стандарт поведения, характерный для той общественной группы, к которой он относится: подразумевается стиль жизни, несоблюдение диеты и курение, более низкий уровень образования пациентов [17]. Неоднозначными считаются данные в отношении прибавки в весе, удлинения интервала QT и увеличения риска смертности. Отсутствуют убедительные данные касательно потенциальных аддитивных свойств и таких возможных негативных последствий, как поздняя дискинезия, злокачественный нейролептический синдром, агранулоцитоз, внезапная сердечная смерть, судороги и повышение уровней печеночных ферментов [5].

Высказано предположение, что полипрагмазия связана с повышенным риском смертности пси-

хически больных [40]. По данным литературы, она достигает вдвое большей частоты по сравнению с общей популяцией и не может объясняться повышенным риском суицида. Больные шизофренией чаще болеют сердечно-сосудистыми заболеваниями и умирают от них, заболевают диабетом, что связано как со стилем жизни, диетой и курением, более низким уровнем образования, так и с антипсихотической терапией: например, удлинением интервала QT и желудочковой тахикардией типа «пируэт» [41]. Показано, что риск смерти от сердечно-сосудистой патологии возрастает с увеличением дозы антипсихотика вне зависимости от его поколения. Впрочем, у больных шизофренией, не получающих антипсихотики, смертность в 10 раз больше, чем у проходящих фармакотерапию. Долговременные эффекты полипрагмазии с этой точки зрения недостаточно изучены. Существуют данные о повышении риска смерти с увеличением количества применяемых антипсихотиков [42].

Исследование когнитивного дефицита показало, что он зависит от доз препаратов (рисперидоновых и хлорпромазиновых эквивалентов), а не непосредственно от количества назначаемых препаратов (дозировки более 5–6 мг рисперидоновых эквивалентов были ассоциированы с более низкими результатами BACS) [43]. Важно отметить, что при комбинации антипсихотических препаратов назначаемые дозы зачастую превышают рекомендуемые [4].

Данных о неблагоприятных последствиях антипсихотической полипрагмазии немного и они противоречивы. Большинство исследований были либо проведены на основе анализа историй болезни, либо являются описательными исследованиями, зачастую с небольшим размером выборки и отсутствием контрольной группы [44]. Некоторые исследователи показали либо отсутствие влияния, либо даже улучшение состояния пациентов в отношении побочных эффектов при терапии определенными комбинациями антипсихотиков и/или после добавления второго антипсихотика либо при снижении дозы первого антипсихотика. Например, комбинация двух антипсихотиков с уменьшением дозы изначально применявшегося препарата может помочь нормализовать уровень глюкозы при лечении клозапином или уровень пролактина и выраженность экстрапирамидных расстройств, связанных с терапией рисперидоном, при сохранении достаточного уровня блокады дофаминовой передачи, а значит, и терапевтической эффективности [21, 45, 46]. Во многих исследованиях сообщалось, что аугментация антипсихотической терапии антипсихотиком второй генерации арипипразолом приводит к уменьшению таких побочных эффектов, как седация и сонливость [47, 48], гиперсаливация [47], увеличение массы тела [49, 50], дислипидемия [51–53], гиперпролактинемия [54–60] и сексуальная дисфункция [57, 61], вероятно, благодаря его свойствам частично агониста дофаминовых рецепторов 2-го типа [21]. Остается неясным, каким образом применение арипипразола может способствовать снижению веса и уменьшению метаболических нарушений, ассоциированных с приемом клозапина и оланзапина [62]. В некоторых исследованиях было показано по-

ложительное влияние на уровень глюкозы добавления в схему лечения кветиапина при снижении дозы клозапина [46], на уровень пролактина и экстрапирамидных расстройств – комбинация зипрасидона [63] или малых доз галоперидола с низкими дозами рисперидона [64]. Исследование, в котором рисперидон или зипрасидон были назначены в комбинации с клозапином, показало, что пациенты продолжали набирать вес и значимых различий в побочных эффектах не наблюдалось. Неизвестно, будет ли эффект уменьшения нежелательных явлений наблюдаться при назначении антипсихотиков с низким риском побочных эффектов при аугментации терапии клозапином или оланзапином без снижения их дозы [62]. Результаты мета-анализа свидетельствуют о положительном эффекте антипсихотической полипрагмазии в случае применения клозапина [21].

Популярность полипрагмазии объясняют тем, что, к сожалению, у трети пациентов не удается достичь полного ответа на антипсихотическую терапию [65, 66]. В руководстве по психофармакотерапии группы по изучению исходов у пациентов с шизофренией в рекомендациях по стратегиям аугментации указано, что у многих больных отмечается неполный ответ на монотерапию. В этих случаях полипрагмазия является составляющей стратегий с применением клозапина [67, 68]. В клинической практике в 60 % случаев клозапин назначается не в виде монотерапии, а в сочетании с другими антипсихотиками [6, 7, 69–74]. Хотя фундаментальные научные исследования говорят о том, что аугментация клозапина другими антипсихотиками способствует большему связыванию дофаминовых рецепторов, в клинических исследованиях ее эффективность не была продемонстрирована в достаточной мере [33]. Большая часть исследований посвящена комбинации клозапина и рисперидона [68]. Сочетание рисперидона с клозапином изучалось в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [61, 75–78]. Лишь в одном из них сочетанная терапия значимо отличалась по оказываемому на выраженность психопатологических расстройств эффекту [78]. В целом в исследованиях данного сочетания препаратов не был продемонстрирован должный уровень эффективности и безопасности для включения его в рекомендации по лечению пациентов с терапевтически резистентной шизофренией [68]. Отсутствие отличий от плацебо при аугментации терапии клозапином было также показано для амисульприда и арипипразола. Последние мета-анализы аугментации клозапина и эффективности полипрагмазии свидетельствуют о том, что она может нести от незначительной до отсутствующей выгоды [79, 80]. Больше оснований существует для аугментации антипсихотика психотропными препаратами других классов, например нормотимиками [33, 81].

В качестве примеров применения полипрагмазии в клинической практике можно привести несколько схем, обсуждавшихся в печати по результатам ретроспективных клинических наблюдений. Так, дополнительное к рисперидону или оланзапину назначение тиоридазина в начальный период терапии позволило купировать тревогу и агитацию [82, 83].

В других сообщениях приводился положительный опыт кратковременного добавления антипсихотика для купирования атипичной маниакальной симптоматики, возникшей после назначения рисперидона или оланзапина [84, 85]. В этом случае невозможно судить о том, является ли этот эффект следствием фармакологического действия или это спонтанные явления в рамках динамики шизоаффективной патологии. При этом не обсуждается возможность перехода на другой атипичный антипсихотический препарат, добавления стабилизатора настроения или оптимизации дозировки первоначально выбранного средства.

Комбинация двух и более типичных нейролептиков в большинстве случаев не имеет показаний. Существует мало данных, которые подтверждают целесообразность использования комбинаций антипсихотиков, если монотерапия была эффективной. Хотя такие стратегии комбинации препаратов широко используются в клинической практике, они находятся вне фокуса внимания руководств по диагностике и лечению шизофрении.

Переход от антипсихотической полипрагмазии к монотерапии антипсихотиком рассматривался в весьма ограниченном количестве исследований. В некоторых из них 50–67 % пациентов благополучно перенесли такую коррекцию психофармакотерапии [86–88]. Значимых различий по количеству госпитализаций и тяжести симптоматики между группами пациентов, продолжавших получать два препарата и перешедших к монотерапии, не было. Большинство больных из числа тех, у кого проводилась коррекция лечения в дальнейшем, после перехода к монотерапии, вернулось к терапии изначальным сочетанием препаратов [86]. При этом имеется свидетельство, что в случаях смены лечащего врача у пациентов, получающих более одного антипсихотика, переводить их на монотерапию психиатры не склонны [89].

Следует отметить, что в отечественных стандартах терапии шизофрении отсутствуют рекомендации по количеству назначаемых препаратов в принципе, лишь приведены рекомендованные дозы антипсихотиков [90]. Имеются указания о применении при терапевтически резистентной шизофрении комбинированной терапии клозапином с другим антипсихотиком второй генерации (предпочтительно амисульпридом [уровень доказательности C], рисперидоном [C], арипипразолом [D]), что может иметь преимущества по сравнению с монотерапией [90, 91].

По мнению отечественных специалистов, в национальных стандартах антипсихотической терапии следует установить определенные ограничения, касающиеся дозирования препаратов и использования полипрагмазии; рекомендуемые диапазоны доз классических антипсихотиков должны быть пересмотрены в сторону их уменьшения, а потенцирования седативного эффекта в необходимых случаях предпочтительно достигать комбинациями антипсихотических препаратов с психотропными средствами иных классов (например, со стабилизаторами настроения и/или анксиолитиками) [13].

В целом результаты систематического анализа побочных эффектов, связанных с антипсихотической полипрагмазией, указывают, что эта область остается недостаточно изученной. Кроме того, не все комбинации антипсихотических препаратов равнозначны. Антипсихотики применяют для уменьшения психопатологической симптоматики и страданий пациента и, в идеале, улучшения его качества жизни и повышения уровня социального функционирования. Поскольку нет доказательств того, что эффективность антипсихотической полипрагмазии превышает наблюдаемую при монотерапии [21, 80], ее использование не может быть рекомендовано.

Несмотря на то что многие организации и учреждения начали реализацию политики недопущения использования антипсихотической полипрагмазии [92], существует мало доказательств в пользу их запрета в отдельных случаях. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы оценить потенциальный риск, преимуществ и опосредующие факторы исходов, связанные с антипсихотической полипрагмазией.

Представляется целесообразным рекомендовать комбинированную антипсихотическую терапию пациентам, которым не помогли минимум три курса монотерапии антипсихотиками, включая клозапин [44]. В остальных случаях продолжительность полипрагмазии должна быть основана на клинической необходимости: при смене терапии или при преодолении терапевтической резистентности. При этом важно учитывать, что большинство пациентов, проходящих курс комбинированной антипсихотической терапии, способны перейти к монотерапии антипсихотиком [86].

Методические рекомендации по устранению практики субоптимального назначения лекарственных препаратов, разработанные на основе *методических рекомендаций Maudsley (2001)* по назначению лекарственных препаратов, указывают, что полипрагмазии, т. е. применения двух веществ одного и того же класса, следует избегать, за исключением случаев, когда есть либо база данных, поддерживающая такую практику (например, комбинация стабилизаторов настроения), либо доказательства конкретной пользы для пациента [93].

Таким образом, можно констатировать разрыв между результатами доказательной медицины и реальной повседневной практикой врача в отношении комбинированной терапии антипсихотиками. Большинство психиатров используют полипрагмазию, однако при этом следует учитывать, что последовательное переключение с одного антипсихотического препарата на другой по результативности может превосходить комбинированную терапию, а комбинированное лечение антипсихотиками может быть одним из способов преодоления терапевтически резистентных состояний. Предпочтительным можно считать дополнительное назначение малых доз антипсихотиков к антипсихотику второй генерации на непродолжительный период.

Список литературы

1. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012.
2. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // РМЖ. – 2002. – № 12. – С. 560.
3. Мосолов С.Н., Цуккарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–61.
4. Lelliott P., Paton C., Harrington M. et al. The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients // *Psychiatric Bulletin*. – 2002. – Vol. 26. – P. 411–414.
5. Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J., Kane J.M., Correll C.U. Prevalence and Correlates of Antipsychotic Polypharmacy: A Systematic Review and Meta-regression of Global and Regional Trends from the 1970s to 2009 // *Schizophrenia Research*. – 2012. – Vol. 138 (1). – P. 18–28. – doi:10.1016/j.schres.2012.03.018.
6. Ganguly R., Kotzan J.A., Miller L.S., et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000 // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65 (10). – P. 1377–1388.
7. Morrato E.H., Dodd S., Oderda G. et al. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid population, 1998–2003 // *Clin Ther*. – 2007. – Vol. 29 (1). – P. 183–195. – doi: 10.1016/j.clinthera.2007.01.002.
8. Kreyenbuhl J.A., Valenstein M., McCarthy J.F. et al. Long-term antipsychotic polypharmacy in the VA health system: patient characteristics and treatment patterns // *Psychiatr Serv*. – 2007. – Vol. 58 (4). – P. 489–495. – doi: 10.1176/appi.ps.58.4.489.
9. Leckman-Westin E., Kealey E., Gupta N. et al. Validation of a claims-based antipsychotic polypharmacy measure // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2014. – Vol. 23 (6). – P. 628–635. – doi: 10.1002/pds.3609.
10. Masand P.S., Berry S.L. Switching antipsychotic therapies // *Ann Pharmacother*. – 2000. – Vol. 34. – P. 200–207.
11. Lambert T.J. Switching antipsychotic therapy: what to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 6). – P. 10–13.
12. Buckley P.F., Correll C.U. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69 (Suppl. 1). – P. 4–17.
13. Снедков Е.В., Бадри К. Факторы, сопряженные с результатами применения антипсихотиков при лечении больных шизофренией // *Российский психиатрический журнал*. – 2007. – № 5. – С. 83–89.
14. Constantine R.J., Andel R., Tandon R. Trends in adult antipsychotic polypharmacy: progress and challenges in Florida's Medicaid program // *Community Ment Health J*. – 2010. – № 46 (6). – P. 523–530. – doi: 10.1007/s10597-009-9288-2.
15. Constantine R.J., Boaz T., Tandon R. Antipsychotic polypharmacy in the treatment of children and adolescents in the fee-for-service component of a large state Medicaid program // *Clin Ther*. – 2010. – Vol. 32 (5). – P. 949–959. – doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.021.
16. Gilmer T.P., Dolder C.R., Folsom D.P. et al. Antipsychotic polypharmacy trends among Medicaid beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999–2004 // *Psychiatr Serv*. – 2007. – Vol. 58 (7). – P. 1007–1010. – doi: 10.1176/appi.ps.58.7.1007.
17. Correll C.U., Frederickson A.M., Kane J.M. et al. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? // *Schizophr Res*. – 2007. – Vol. 89 (1–3). – P. 91–100. – doi: 10.1016/j.schres.2006.08.017.
18. Faries D., Ascher-Svanum H., Zhu B., et al. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics // *BMC Psychiatry*. – 2005. – Vol. 5. – P. 26. – doi: 10.1186/1471-244X-5-26.
19. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353 (12). – P. 1209–1223. – doi: 10.1056/NEJMoA051688.
20. Kreyenbuhl J.A., Valenstein M., McCarthy J.F. et al. Long-term antipsychotic polypharmacy in the VA health system: patient characteristics and treatment patterns // *Psychiatr Serv*. – 2007. – Vol. 58 (4). – P. 489–495. – doi: 10.1176/appi.ps.58.4.489.
21. Correll C.U., Rummel-Kluge C., Corves C. et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophr Bull*. – 2009. – Vol. 35 (2). – P. 443–457. – doi: 10.1093/schbul/sbn018.
22. Correll C.U., Gallego J.A. Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice // *Psychiatr Clin North Am*. – 2012. – Vol. 35 (3). – P. 661–681. – doi: 10.1016/j.psc.2012.06.007.
23. Urtaro T., Finnerty M., White T. et al. Reduction of concurrent antipsychotic prescribing practices through the use of PSYCKES // *Adm Policy Ment Health*. – 2007. – Vol. 34 (1). – P. 57–61. DOI: 10.1007/s10488-006-0075-x.
24. Точилев В.А., Снедков Е.В., Бадри К. Влияние ятрогенных факторов на эффективность и безопасность лечения антипсихотиками // *Мат. конф. «Психиатрия и наркология в XXI веке»*. – 2008. – С. 205–213.
25. Goff D.C., Freudenreich O. Focus on polypharmacy in schizophrenia: does anyone truly benefit? // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2004. – Vol. 7 (2). – P. 109–111. – doi: 10.1017/S1461145704004183.
26. Megna J.L., Kunwar A.R., Mahlotra K. et al. A study of polypharmacy with second generation antipsychotics in patients with severe and persistent mental illness // *J Psychiatr Pract*. – 2007. – Vol. 13 (2). – P. 129–137. – doi: 10.1097/O1.pra.0000265773.03756.3e.
27. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В., Еремин А.В., Сулимов Г.Ю. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 45–52.
28. Stahl S.M., Grady M.M. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation // *Curr Med Chem*. – 2004. – Vol. 11 (3). – P. 313–327.
29. Tranulis C., Skalli L., Lalonde P. et al. Benefits and risks of antipsychotic polypharmacy: an evidence-based review of the literature // *Drug Saf*. – 2008. – Vol. 31 (1). – P. 7–20.
30. Zink M., English S., Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia // *Curr Opin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 23 (2). – P. 103–111. – doi: 10.1097/YCO.0b013e3283366427.
31. Centorrino F., Ventriglio A., Vincenti A., et al. Changes in medication practices for hospitalized psychiatric patients: 2009 versus 2004 // *Hum Psychopharmacol*. – 2010. – 25(2). – P. 179–186. DOI: 10.1002/hup.1095.
32. Geyer M.A., Ellenbroek B. Animal behavior models of the mechanisms underlying antipsychotic atypicality // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2003. – 27. – P. 1071–1079.
33. Honer W.G., Procyshyn R.M., Chen E.Y.H., MacEwan G.W., Barr A.M. A translational research approach to poor treatment response in patients with schizophrenia: clozapine-antipsychotic polypharmacy // *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*. – 2009. – Vol. 34 (6). – P. 433–442.
34. Misawa F., Shimizu K., Fujii Y., et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study // *BMC Psychiatry*. – 2011. – Vol. 11. – P. 118. – doi: 10.1186/1471-244X-11-118.
35. Centorrino F., Masters G.A., Talamo A. et al. Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics // *Hum Psychopharmacol*. – 2012. – Vol. 27 (5). – P. 521–526. – doi: 10.1002/hup.2257.
36. Joukamaa M., Heliövaara M., Knekt P., et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality // *Br J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 188. – P. 122–127.
37. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
38. Miller C.H., Fleischhacker W.W. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia // *Drug Saf*. – 2000. – Vol. 22. – P. 73–81.
39. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–172.
40. Windfuhr K., Turnbull P., While D., et al. The incidence and associated risk factors for sudden unexplained death in psychiatric in-patients in England and Wales // *J Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 25 (11). – P. 1533–1542. – doi: 10.1177/0269881110379288.
41. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
42. Langan J., Shajahan P. Antipsychotic polypharmacy: review of mechanisms, mortality and management // *The Psychiatrist*. – 2010. – Vol. 34 (2). – P. 58–62. – doi: 10.1192/pb.bp.108.024257.
43. Elie D., Poirier M., Chianetta J., Durand M., Gregoire C., Grignon S. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1037–1044. – doi: 10.1177/0269881108100777.
44. Gallego J.A., Nielsen J., De Hert M., Kane J.M., Correll C.U. Safety and Tolerability of Antipsychotic Polypharmacy // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2012. – Vol. 11 (4). – P. 527–542.
45. Lin C.H., Kuo C.C., Chou L.S., et al. A randomized, double-blind comparison of risperidone versus low-dose risperidone plus low-dose haloperidol in treating schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 30. – P. 518–525.
46. Reinstein M.J., Sirotovskaya L.A., Jones L.E. et al. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control: preliminary findings // *Clinical drug investigation*. – 1999. – Vol. 18. – P. 99–104.
47. Ziegenbein M., Kropp S., Kuenzel H.E. Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study // *Clin Neuropharmacol*. – 2005. – Vol. 28. – P. 220–224.
48. Rocha F.L., Hara C. Benefits of combining aripiprazole to clozapine: three case reports // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2006. – Vol. 30. – P. 1167–1169.
49. Fleischhacker W.W., Heikkinen M.E., Olie J.P. et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Vol. 13. – P. 1115–1125.
50. Henderson D.C., Fan X., Copeland P.M. et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 29. – P. 165–169.
51. Karunakaran K., Tungaraza T.E., Harborne G.C. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? // *J Psychopharmacol*. – 2007. – Vol. 21. – P. 453–456.
52. Henderson D.C., Kunkel L., Nguyen D.D. et al. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenia // *Acta Psychiatr Scand*. – 2006. – Vol. 113. – P. 142–147.
53. Chang J.S., Ahn Y.M., Park H.J. et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – P. 720–731.

54. Chen C.K., Huang Y.S., Ree S.C. et al. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34. – P. 1495–1499.
55. Kuwilsky A., Krumm B., Englisch S. et al. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone // *Pharmacopsychiatry*. – 2010. – Vol. 43. – P. 216–220.
56. Mir A., Shivakumar K., Williamson R.J. et al. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study // *J Psychopharmacol*. – 2008. – Vol. 22. – P. 244–253.
57. Shim J.C., Shin J.G., Kelly D.L. et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial // *Am J Psychiatry*. – 2007. – Vol. 164. – P. 1404–1410.
58. Shores L.E. Normalization of risperidone-induced hyperprolactinemia with the addition of aripiprazole // *Psychiatry (Edmont)*. – 2005. – Vol. 2. – P. 42–45.
59. Yasui-Furukori N., Furukori H., Sugawara N. et al. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 30. – P. 596–599.
60. Zink M., Kuwilsky A., Krumm B. et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial // *J Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 23. – P. 305–314.
61. Shiloh R., Zemishlany Z., Aizenberg D. et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study // *Br J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 171. – P. 569–573.
62. Kuwilsky A., Krumm B., Englisch S. et al. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone // *Pharmacopsychiatry*. – 2010. – Vol. 43. – P. 216–220.
63. Ziegenbein M., Kropp S., Kuenzel H.E. Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study // *Clin Neuropharmacol*. – 2005. – Vol. 28. – P. 220–224.
64. Lin C.H., Kuo C.C., Chou L.S. et al. A randomized, double-blind comparison of risperidone versus low-dose risperidone plus low-dose haloperidol in treating schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 30. – P. 518–525.
65. Freedman R. Drug therapy: schizophrenia // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 349. – P. 1738–49.
66. 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.
67. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике* / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 102–117.
68. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L. et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements // *Schizophrenia Bulletin*. – 2010. – Vol. 36 (1). – P. 71–93. doi:10.1093/schbul/sbp116.
69. Naber D., Holzbach R., Perro C. et al. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects // *Br J Psychiatry*. – 1992. – Vol. 17 (Suppl.) – P. 54–59.
70. Paton C., Lelliott P., Harrington M. et al. Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients // *J Psychopharmacol*. – 2003. – 17. – P. 223–229.
71. Peacock L., Gerlach J. Clozapine treatment in Denmark: concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage policies // *J Clin Psychiatry*. – 1994. – Vol. 55. – P. 44–49.
72. Procyshyn R.M., Honer W.G., Wu T.K.Y. et al. Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (5). – P. 566–573. – doi: 10.4088/JCP.08m04912gre.
73. Procyshyn R.M., Kennedy N.B., Tse G. et al. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution // *Can J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 46. – P. 334–9.
74. Procyshyn R.M., Thompson B. Patterns of antipsychotic utilization in a tertiary care psychiatric institution // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – 37. – P. 12–7.
75. Anil Yagcioglu A.E., Kivircik Akdede B.B., Turgut T.I. et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – 66. – P. 63–72.
76. Freudenreich O., Henderson D.C., Walsh J.P. et al. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res*. – 2007. – Vol. 92. – P. 90–4.
77. Honer W.G., Thornton A.E., Chen E.Y.H. et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354. – P. 472–482.
78. Josiassen R.C., Joseph A., Kohegyi E. et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 130–136.
79. Taylor D.M., Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies // *Acta Psychiatr Scand*. – 2009. – Vol. 119. – P. 419–425.
80. Barbuti C., Signoretti A., Mulè S. et al. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? // *Schizophr Bull*. – 2009. – Vol. 35. – P. 458–468.
81. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
82. Goss J.B. Concomitant use of thioridazine with risperidone // *Am J Health Syst Pharm*. – 1995. – Vol. 52 (9). – P. 1012.
83. Waring E.W., Devin P.G., Dewan V. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in combination // *Can J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 44 (2). – P. 189–190.
84. Lane H.Y., Lin Y.C., Chang W.H. Mania induced by risperidone: dose related? // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59 (2). – P. 85–86.
85. Lindenmayer J.P., Klebanov R. Olanzapine-induced manic-like syndrome // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59 (6). – P. 318–319.
86. Essock S.M., Schooler N.R., Stroup T.S., McEvoy J.P., Rojas I., Jackson C., Covell N.H. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy // *Am J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168 (7). – P. 702–708.
87. Suzuki T., Uchida H., Tanaka K.F., Nomura K., Takano H., Tanabe A., Watanabe K., Yagi G., Kashima H. Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2004. – Vol. 7 (2). – P. 133–142.
88. Suzuki T., Uchida H., Watanabe K., Yagi G., Kashima H. A clinical case series of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy with a second-generation agent on patients with chronic schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2004. – Vol. 28 (2). – P. 361–369.
89. Correll C.U., Shaikh L., Gallego J.A., et al. Antipsychotic Polypharmacy: A Survey Study of Prescriber Attitudes, Knowledge and Behavior // *Schizophrenia research*. – 2011. – Vol. 131. – P. 58–62. – doi: 10.1016/j.schres.2011.02.016.
90. Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазы, с резистентностью, интолерантностью к терапии. – URL: http://psychiatr.ru/download/864?view=1&name=%D0%A1%D1%82%D0%B0%D0%B4%D0%B0%D1%80%D1%82_%D1%88%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D1%84%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D0%BE%D0%B1%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80_%D1%80%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%82.pdf (дата обращения 11.03.2016).
91. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
92. Goren J.L., Parks J.J., Ghinassi F.A. et al. When is antipsychotic polypharmacy supported by research evidence? Implications for QI // *Jt Comm J Qual Patient Saf*. – 2008. – Vol. 34. – P. 571–582.
93. Taylor D., McConnell H., McConnell D., Kerwin R. The Maudsley 2001 prescribing guidelines. – 6th ed. – London: Martin Dunitz Ltd., 2001.

АНТИПСИХОТИЧЕСКАЯ ПОЛИПРАГМАЗИЯ: ЗА И ПРОТИВ

Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В.

Кафедра психиатрии и наркологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

SUMMARY. This review addresses the problem of antipsychotic polypharmacy. There is a large gap between the results of evidence-based medicine and daily practice of a doctor concerning combined antipsychotics use. An overview of the causes and negative consequences of antipsychotic polypharmacy is presented, the cases in which it is justified. It allows us to recommend a combined antipsychotic medication in patients who have failed at least three courses of monotherapy, including clozapine; if possible, to augment antipsychotic therapy with other classes of drugs; when polypharmacy is inevitable, take doses (risperidone and chlorpromazine equivalents) into account. It is worth emphasizing that the majority of patients undergoing a course of combined antipsychotic medication can safely transfer to antipsychotic monotherapy, thereby reducing the cost of treatment and increasing compliance.

KEY WORDS: schizophrenia, antipsychotics, polypharmacy.

CONTACT: petrova_nn@mail.ru

Синдром нейролептической гиперпролактинемии у амбулаторных больных с параноидной шизофренией и его коррекция каберголином

В.С. Буланов, Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ ФМИЦПН им. В.П. Сербского Минздрава России

РЕЗЮМЕ. Актуальность. Синдром нейролептической гиперпролактинемии (СНГП) связан с блокадой антипсихотиками D_2 -рецепторов в тубероинфундибулярной области и наблюдается при проведении антипсихотической терапии в 4–95 % случаев (у женщин репродуктивного возраста в 42–93 %, а у мужчин – 42–47 % [1, 4, 7–10]). Изучение возможностей медикаментозной коррекции СНГП агонистами дофамина является важной задачей, однако их эффективность и особенности действия недостаточно изучены.

Материал и методы. Обследовано 122 амбулаторных пациента с диагнозом по МКБ-10 «шизофрения параноидная» (F.20), принимавших терапию антипсихотиками не менее 6 месяцев и давших информированное согласие. Из них было 26 (21,3 %) мужчин и 96 (78,7 %) женщин в возрасте от 16 до 55 лет. Средний возраст – $30,2 \pm 1,8$ лет (мужчины – $32,0 \pm 2,6$ года; женщины – $28,5 \pm 3,7$ лет). При выявлении повышенного уровня пролактина или наличия СНГП пациентам назначался стандартный курс коррекционной терапии каберголином (достинексом) с последующей оценкой его эффективности. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием компьютерной программы Statistica 7.

Результаты. Частота встречаемости СНГП варьировалась от 73,3 до 84,4 % в зависимости от варианта антипсихотической терапии. Оценка эффективности терапии каберголином показала следующие результаты: во всех терапевтических группах количество респондеров и частичных респондеров было значимо ($p < 0,01$) выше по сравнению с нонреспондерами. В группе антипсихотиков второго поколения количество нонреспондеров было выше, чем в остальных группах, а доля респондеров меньше, но она компенсировалась более высоким процентным показателем частичных респондеров.

Выводы. Терапия каберголином показала высокую эффективность (77,8–86,7 %) и безопасность при коррекции СНГП вне зависимости от различных комбинаций применяемых антипсихотических средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, антипсихотическая терапия, гиперпролактинемия, каберголин.

КОНТАКТ: gorobetsln@mail.ru

Актуальность

Для обозначения гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими средствами используется термин «нейролептическая гиперпролактинемия» (НГП) или «синдром нейролептической гиперпролактинемии» (СНГП), если она сопровождается клинической симптоматикой. СНГП является широко распространенным побочным эффектом антипсихотических препаратов. Патогенетический механизм данного синдрома заключается в том, что антипсихотики вызывают блокаду D_2 -рецепторов в тубероинфундибулярной области, в результате чего происходит снижение уровня гипоталамического дофамина, который в свою очередь оказывает ингибирующее действие на секрецию пролактина лактотропными клетками гипофиза, что и приводит к неконтролируемому усилению их секреторной активности. При этом препараты с высоким сродством к D_2 -рецепторам оказывают более выраженный эффект на секрецию пролактина, тогда как антипсихотики с низким сродством к этим рецепторам вызывают ее в меньшей степени или характеризуются ее полным отсутствием [1–5]. По данным ряда исследований, частота встречаемости СНГП при проведении антипсихотической терапии в целом колеблется в пределах 4–95 % случаев, причем у женщин репродуктивного возраста эти показатели составляют 42–93 %, а у мужчин – 42–47 % [1, 5, 7–10].

Учитывая механизм развития СНГП, в последние годы все больше внимания уделяют изучению медикаментозной коррекционной терапии агонистами дофамина – основного ингибитора секреции пролактина. К последним достижениям в области лечения

гиперпролактинемии относится препарат 3-го поколения агонистов дофамина – каберголин, являющийся производным эрголина с высокоселективным, мощным и пролонгированным пролактинингибирующим действием [11, 12].

По данным зарубежных и отечественных исследований, эффективность терапии каберголином в отношении СНГП колеблется в пределах 63–85 % [13–20]. Отметим, что данные об эффективности коррекционной терапии каберголином, приводимые в литературе, основаны на изучении выборок больных, получавших монотерапию одним из антипсихотиков второго поколения (АВП) или галоперидолом. Вместе с тем практически отсутствуют исследования по коррекции СНГП у больных при терапии двумя и более антипсихотическими препаратами, а также при сочетании антипсихотиков и антидепрессантов.

Целью исследования было изучение частоты встречаемости СНГП у больных с параноидной шизофренией в процессе различных вариантов длительной антипсихотической терапии и оценка эффективности коррекционной терапии каберголином.

Материалы, методы и дизайн исследования

В исследование включались больные с диагнозом «параноидная шизофрения» (F.20) по МКБ-10 в возрасте от 16 до 55 лет, находившиеся на динамическом диспансерном наблюдении и принимавшие стандартную (натуралистическую) назначаемую лечащим врачом терапию антипсихотическими препа-

ратами не менее 6 месяцев, давшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлось наличие любого органического заболевания ЦНС, эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических и гинекологических заболеваний, беременность и период лактации.

Для оценки частоты встречаемости НГП и СНГП было изучено 122 пациента, из них 26 (21,3 %) мужчин и 96 (78,7 %) женщин. Средний возраст обследованных больных составил $30,2 \pm 1,8$ лет (мужчины – $32,0 \pm 2,6$ года; женщины – $28,5 \pm 3,7$ лет). Согласно установленным критериям, больные направлялись в отдел психиатрической эндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России для проведения исследования уровня пролактина и консультации психоэндокринолога.

При выявлении повышенного уровня пролактина или наличия СНГП пациентам назначался стандартный курс коррекционной терапии каберголином (достинексом) с последующей оценкой эффективности терапии.

Параметры СНГП регистрировались на старте исследования (фон) и по окончании стандартного курса терапии. Клинико-эндокринологическое исследование проводилось с использованием специальной ранжированной карты обследования больных [1]. Эффективность корректирующей терапии оценивалась с учетом степени редукции клинико-эндокринных показателей (галакторея, нарушения менструального цикла – НМЦ, либидо, масса тела, нарушения пищевого поведения) и изменения уровня пролактина в сыворотке крови. К респондерам (*R*) относились больные с редукцией указанных параметров > 75 % или их нормализацией; к частичным респондерам (*PR*) – больные с редукцией параметров от 30 до 75 %; к нонреспондерам (*NR*) – больные с редукцией параметров < 30 % или ее отсутствием. Определение уровня содержания пролактина проводилось иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent (Labsystems, Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». В качестве нормативных показателей уровня пролактина в крови принималось: для женщин – 70–700 мМЕ/л; для мужчин – 50–500 мМЕ/л.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием компьютерной программы Statistica 7 с вычислением средних значений, стандартного отклонения от среднего, критерия Вилкоксона, критерия Манна – Уитни, критерия χ^2 . Исследование проводилось при поддержке компании «Пфайзер».

Результаты

Из 122 больных, составивших исследуемую выборку, 41 пациент находился на долечивании (33,6 %), 81 пациент (66,4 %) получал поддерживающую противорецидивную терапию. Антипсихотическая терапия больных включала антипсихотики первого поколения

(АПП): трифлуоперазин, галоперидол, перфеназин, зуклопентиксол, флуфеназин; антипсихотики второго поколения (АВП): рисперидон, рисперидон-конста, палиперидон, палиперидона пальмитат, сертиндол, амисульприд, клозапин, кветиапин, оланзапин. Препараты назначались как в виде монотерапии, так и в сочетанном виде. Кроме того, в ряде случаев в качестве аугментации больные получали антидепрессанты: пароксетин, флувоксамин, мirtазапин, эсциталопрам, кломипрамин и амитриптилин.

В дальнейшем для анализа влияния различных вариантов антипсихотической терапии на формирование НЭД было сформировано 4 группы: 1-я группа – 21 пациент (17,2 %) – терапия АПП; 2-я группа – 60 пациентов (49,18 %) – терапия АВП; 3-я группа – 14 пациентов (11,47 %) – применение двух или более антипсихотиков (АП) и 4-я группа – 27 пациентов (22,13 %) – сочетание антипсихотика и антидепрессанта (А + АД).

В целом нейроэндокринные дисфункции (НЭД) были выявлены у 113 пациентов, что составило 92,6 % общей выборки. Были диагностированы микропролактинома – 1 пациент, ожирение (ИМТ $> 30,0$) – 9 пациентов, избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9) – 11 пациентов, СНГП – 92 пациента, у 9 пациентов НЭД отсутствовали.

Таким образом, частота встречаемости СНГП в исследованной выборке больных составила 75,4 %. Средний фоновый уровень пролактина составил: у мужчин – $808,96 \pm 81,48$ мМЕ/л; у женщин – $1824,36 \pm 126,73$ мМЕ/л.

При анализе частоты формирования СНГП при различных вариантах терапии было выявлено значимое ($p < 0,01$) преобладание данного синдрома при терапии двумя и более АП (3-я группа) по сравнению с другими вариантами терапии (табл. 1).

Для коррекции СНГП всем 92 пациентам назначался каберголин в средней дозировке $0,77 \pm 0,26$ мг 1 раз в неделю. Средняя продолжительность терапии составила $1,3 \pm 0,28$ мес. Прекратили прием каберголина 14 пациентов: отказ без указания причины – 2 чел.; в связи с заменой АП – 8 чел.; в связи с финансовыми трудностями – 3 чел.; госпитализация – 1 чел. Таким образом, стандартный курс коррекции СНГП каберголином закончили 78 пациентов.

Оценка эффективности корректирующей терапии проводилась в каждой из выделенных групп. Пациенты в группах были сопоставимы по средним значениям дозировки каберголина и продолжительности коррекции.

Данные по сравнительной эффективности корректирующей терапии в выделенных группах представлены на рис. 1–4.

Результаты исследования показали, что эффективность (суммарные доли *R* и *PR*) корректирующей терапии каберголином при изученных вариантах основной терапии варьировалась в пределах 77,8–86,7 %. Как видно на рисунках, доля пациентов-*NR*

Таблица 1. Частота формирования СНГП в исследуемых группах

Группы	АПП (n = 21)	АВП (n = 60)	ПП (n = 14)	А + АД (n = 27)
Частота формирования СНГП	n = 16 (75, 7 %)	n = 44 (73, 3 %)	n=12 (84, 4 %)*	n = 20 (74 %)

* $p < 0,01$ – значимость межгрупповых различий (критерий χ^2).

была значимо ($p < 0,01$) больше, а доля пациентов-*R* – значимо ($p < 0,01$) меньше при терапии АВП по сравнению с другими вариантами терапии.

Анализ особенностей структурных характеристик клинических проявлений СНГП и уровней пролактина у пациентов в выделенных группах проводился как в целом по группам (фоновые показатели), так и с учетом эффективности корректирующей терапии и гендерного фактора (по окончании терапии). Динамические характеристики уровня пролактина представлены в табл. 2.

В 1-й группе СНГП был выявлен у 16 пациентов. Завершили курс стандартной корректирующей терапии каберголином 15 пациентов, из них 12 женщин (80 %) и 3 мужчины (20 %).

Структура и частота встречаемости клинической симптоматики СНГП до проведения коррекции имела следующие характеристики. Большинство пациентов (73,3%) отмечали снижение либидо (8 женщин и 3 мужчин). Повышение массы тела в среднем на 2,3 кг за 3 месяца, сопровождавшееся усилением аппетита, наблюдалось в 46,6 % случаев (6 женщин и 1 мужчина). Аменорея была диагностирована в 30 % случаев, а олигоменорея – в 26,6 %. Галакторея как единственный патогномичный симптом СНГП встречалась только у женщин (26,6 % случаев). Снижение эректильной функции отмечалось в 13,3 %, а нарушение эякуляции – в 6,6 % случаев. Фоновые уровни пролактина были значимо ($p < 0,01$) выше у женщин по сравнению с мужчинами (1571 ± 322 и $859,7 \pm 240$ мМЕ/л соответственно).

Среди пациентов-*R* в этой группе преобладали женщины (7 женщин и 1 мужчина). К окончанию стандартного курса коррекции уровень пролактина у пациентов значимо ($p < 0,01$) снизился и достиг нормативных показателей (см. табл. 2), а клиническая симптоматика СНГП полностью редуцировалась за исключением одной пациентки, у которой сохранялся повышенный аппетит. Побочные эффекты каберголина отмечались у двух пациенток в виде тошноты. К концу 1-й недели коррекционной терапии данные проявления полностью редуцировались.

Подгруппу *PR* составили 5 женщин, у которых к концу терапии отмечалось значимое снижение уровня пролактина ($p < 0,01$), вместе с тем показатели гормона находились выше референтных значений (см. табл. 2). Остаточная симптоматика СНГП была представлена у одной пациентки галактореей, у другой – повышенным аппетитом. Гипотензивный эффект каберголина в течение первых двух недель приема препарата обнаружен у одной пациентки (АД снизилось до 90/60 мм рт. ст.).

Представителями подгруппы *NR* в этой группе оказались двое мужчин, уровни пролактина у которых после коррекции превышали фоновые показатели (см. табл. 2), а симптоматика СНГП, связанная со снижением либидо, осталась без изменений.

Во 2-й группе (терапия АВП) СНГП был диагностирован у 44 больных. Окончили курс корректирующей терапии каберголином 36 пациентов, из них 27 женщин и 9 мужчин. Из клинической симптоматики СНГП наиболее часто в этой группе наблюдались метаболические нарушения (МН), связанные с повышением массы тела, – 61,1 % случаев: из них 18 женщин и 4 мужчины. Увеличение массы тела в среднем на $4,5 \pm 1,2$ кг за по-



Рисунок 1. Эффективность коррекции в группе АП, %



Рисунок 2. Эффективность коррекции в группе АВП, %

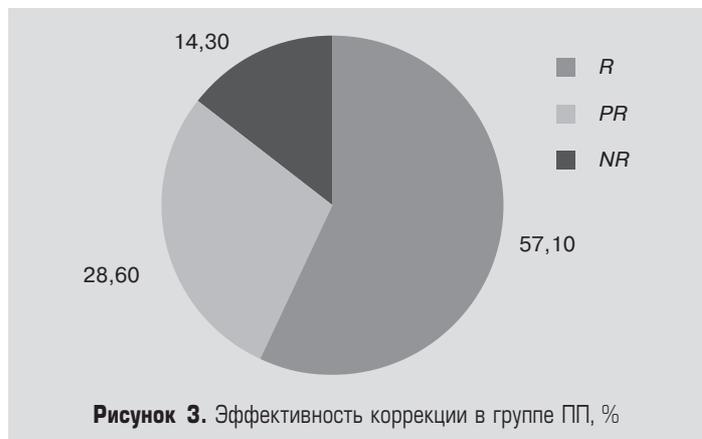


Рисунок 3. Эффективность коррекции в группе ПП, %



Рисунок 4. Эффективность коррекции в группе АП + АД, %

Таблица 2. Динамика уровня пролактина в исследуемых группах с учетом эффективности терапии и гендерного фактора

Подгруппа	Пол	АПП		АВП		ПП		А + АД	
		Фон	После курса	Фон	После курса	Фон	После курса	Фон	После курса
R	М	658	116	1365 ± 186	462 ± 34*	536	229	560	275
	Ж	1318 ± 376	407 ± 67*	2565 ± 403**	643 ± 87*	2247 ± 104	623 ± 39	1473 ± 883	441 ± 158*
PR	М	–	–	1657 ± 219	872 ± 181*	–	–	–	–
	Ж	1901 ± 214	985 ± 164*	2794 ± 679**	1408 ± 144*	2218,75 ± 87,76	1381 ± 279	2215 ± 297	1157 ± 108
NR	М	1076 ± 97	1156 ± 158	2162 ± 173	2291 ± 45	–	–	–	–
	Ж	–	–	3088 ± 679	2528 ± 348	1147	1821	1955 ± 256	1624 ± 174

* $p < 0,01$ – значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона).** $p < 0,01$ – значимость межгрупповых различий (критерий Манна – Уитни).

следние 3 месяца сопровождалось повышением аппетита у 55,5 % пациентов (16 женщин и 4 мужчины).

Вторым по встречаемости клиническим симптомом СНГП было снижение либидо, которое отмечалось в 50 % случаев (13 женщин и 5 мужчин). В 36,1 % случаев отмечалась аменорея и в 13,9 % – олигоменорея. Галакторея, как и в 1-й группе, обнаруживалась только у пациенток, частота ее встречаемости до коррекции составляла 27,8 % случаев. Нарушения в сексуальной сфере мужчин характеризовались снижением эректильной функции (2,8 %) и нарушением эякуляции (2,8 %). Фоновые значения уровня пролактина были значимо ($p < 0,01$) выше у женщин по сравнению с мужчинами ($2572,4 \pm 295$ мМЕ/л и $1703,1 \pm 183$ мМЕ/л соответственно).

Среди представителей подгруппы R во 2-й группе, также как и в 1-й, преобладали больные женского пола (12 женщин и 2 мужчин). По окончании стандартного курса коррекционной терапии уровень пролактина значимо ($p < 0,01$) снижался и соответствовал нормативным показателям (см. табл. 2). Клинические симптомы СНГП редуцировались, за исключением двух пациенток, у которых оставались жалобы на снижение полового влечения. Побочные эффекты каберголина наблюдались у одной пациентки в виде тошноты в утренние часы. Данная симптоматика самостоятельно редуцировалась через 5 дней терапии.

Подгруппу PR составили 9 женщин и 5 мужчин. По окончании курса каберголина отмечалось значимое ($p < 0,01$) снижение уровня пролактина (см. табл. 2) независимо от гендерной принадлежности пациентов, однако уровни гормона превышали верхние нормативные пределы. Клинические симптомы СНГП после коррекции были немногочисленны: у двух пациенток оставались проявления галактореи и снижение либидо. Из побочных эффектов каберголина у одной пациентки наблюдалось головокружение, обусловленное гипотонией (90/60 мм рт. ст.), в течение трех дней от начала приема препарата.

Отсутствие эффекта терапии (NR) наблюдалось у восьми больных (6 женщин и 2 мужчин). К окончанию стандартного курса у пациенток женского пола отмечалось незначительное снижение уровня пролактина, а у мужчин – его увеличение (см. табл. 2).

Редукция клинической симптоматики СНГП была частичной: снижение либидо оставалось у четырех женщин и одного мужчины. НМЦ сохранялись у четырех пациенток. Капельные выделения из молочных желез сохранялись у одной пациентки. Побоч-

ные эффекты каберголина были выявлены у трех пациенток: 2 случая тошноты и 1 случай гипотонии (90/60 мм рт. ст.). Данные проявления не имели выраженного характера и полностью самостоятельно редуцировались ко второй неделе приема препарата.

Из 12 пациентов с СНГП 3-й группы окончили курс стандартной терапии каберголином 7 пациентов (6 женщин и 1 мужчина).

Клиническая структура СНГП в этой группе имела следующие особенности: в 85,7 % случаях диагностирована аменорея; в 71,4 % – галакторея (только у пациенток); в 57,1 % – снижение либидо (4 женщины и 1 мужчина). Увеличение массы тела в среднем на $3,3 \pm 0,9$ кг за последние 3 месяца на фоне повышенного аппетита отмечалось в 42,9 % случаев (2 женщины и 1 мужчина). Фоновый уровень пролактина у женщин – $2053,8 \pm 843$ мМЕ/л, у мужчины – 535 мМЕ/л. В связи с малочисленностью больных этой группы сравнительная статистическая обработка данных не проводилась.

Подгруппу R составили 4 чел. (3 женщины и 1 мужчина). После курса терапии каберголином уровень пролактина снизился до нормативных показателей (см. табл. 2), а клиническая симптоматика СНГП полностью редуцировалась. Побочный эффект, связанный с приемом препарата, в виде тошноты наблюдался у одной пациентки в течение первой недели и самостоятельно редуцировался.

К PR были отнесены две пациентки, у которых после курса корректирующей терапии отмечалось выраженное снижение уровня пролактина (см. табл. 2). При этом у одной пациентки наблюдались остаточные проявления галактореи и жалобы на снижение либидо.

Отсутствие эффекта коррекции наблюдалось у одной пациентки и заключалось в повышении уровня пролактина с 1147 до 1821 мМЕ/л при отсутствии клинической симптоматики.

В 4-й группе СНГП был диагностирован у 20 пациентов (19 женщин и 1 мужчина). Все пациенты этой группы окончили курс стандартной корректирующей терапии каберголином.

В структуре СНГП больных этой группы, как и при терапии АВП, выявлено значительное (60 % случаев) количество пациенток с увеличением массы тела в среднем на $4,5 \pm 1,3$ кг за последние 3 месяца. Вместе с тем только у 25 % из них оно сопровождалось повышением аппетита. Аменорея диагностирована в 55 % случаев. Снижение либидо и галакторея до назначения коррекции отмечались только у женщин (35 и 25 % соответственно). У единственного пациента

мужского пола отмечалось повышение уровня пролактина до 560 мМЕ/л при отсутствии клинических проявлений. Средние фоновые показатели уровня пролактина в женской выборке составили 1743 ± 598 мМЕ/л.

Подгруппу *R* составили 12 больных (11 женщин и 1 мужчина). После окончания стандартного курса терапии уровень пролактина значимо ($p < 0,01$) снизился до нормативных показателей и только в одном случае он превышал верхние границы нормы (см. табл. 2). Клинические проявления СНГП оставались у двух пациенток: у одной отмечалось снижение либидо, а у другой – повышенный аппетит. Побочные эффекты в виде тошноты наблюдались у двух женщин в течение первой недели коррекционной терапии.

Подгруппу *PR* составили 5 пациенток, у которых после проведения курса коррекционной терапии наблюдалось значимое ($p < 0,01$) снижение уровня пролактина (см. табл. 2). Остаточная симптоматика СНГП включала 2 случая галактореи, 2 – снижения либидо и 2 – повышение аппетита. Побочный эффект от приема каберголина, связанный с гипотонией (АД – 90/60 мм рт. ст.), наблюдался у одной пациентки в течение первых двух недель.

Стандартный курс коррекционной терапии оказался неэффективным у трех пациенток: уровень пролактина у них снизился незначительно (см. табл. 2), а также оставались клинические проявления СНГП: снижение либидо, аменорея и галакторея. Побочные эффекты каберголина наблюдались у всех пациенток: у двух – тошнота в течение первой недели терапии, у одной – гипотония (90/60 мм рт. ст.), которая сохранялась на протяжении двух недель от начала приема каберголина.

Обсуждение

Данные, полученные в исследовании, показали, что СНГП значимо ($p < 0,01$) чаще формируется при назначении двух и более антипсихотиков. Это обстоятельство лишний раз подтверждает, что полипрагмазия, даже если она является оправданной, сопряжена с худшей переносимостью (в частности, в отношении СНГП), по сравнению с монотерапией. Кроме того, отдельный интерес представляют особенности структурных характеристик клинических проявлений СНГП у пациентов в выделенных группах. В структуре СНГП при терапии АПП преобладали сексуальные расстройства в виде снижения либидо у женщин; при терапии АВП – метаболические нарушения (повышение массы тела, сопровождающиеся повышением аппетита); при полипрагмазии – нарушения менструального цикла; при сочетанном применении АП и АД – повышение массы тела, сопровождавшееся повышенным аппетитом только у четверти больных. Обращает на себя внимание «атипичность» структуры СНГП при терапии АВП и АП + АД. Вполне возможно, что это связано с большой представленностью в этих группах антипсихотиков, в спектре НЭД которых преобладают метаболические нарушения (группа АВП) и наличие депрессивной симптоматики, потребовавшей аугментации АД (группа АП + АД), что согласуется с данными литературы [1, 3, 21, 24–26].

Кроме того, результаты исследования показали высокую (77,8–86,7 %) эффективность корректирую-

щей терапии каберголином СНГП при всех вариантах основной терапии.

В процессе эффективной корректирующей терапии каберголином отмечалось значимое ($p < 0,01$) снижение уровня пролактина в большинстве случаев до нормативных значений, а также редукция клинической симптоматики, непосредственно связанной с повышенным уровнем пролактина: галактореи, аменореи, олигоменореи, снижения либидо, нарушения эякуляции и снижения эректильной функции; а также косвенно связанной: увеличения массы тела и повышения аппетита. Полученные результаты подтверждают данные ранее проводившихся исследований по методам коррекции СНГП [15, 18].

Доля пациентов-*NR* была значимо ($p < 0,01$) больше, а доля пациентов-*R* была значимо ($p < 0,01$) меньше при терапии АВП по сравнению с другими вариантами терапии. Эти особенности в группе АВП, на наш взгляд, могут быть объяснены более высокими фоновыми значениями уровня пролактина как у женщин, так и у мужчин, по сравнению с показателями пролактина в других группах. Это не противоречит данным научной литературы по сравнительным исследованиям в отношении влияния АВП и АПП на уровень пролактина [21–24].

В процессе терапии каберголином у шести пациенток были выявлены побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы; они проявлялись в незначительном снижении артериального давления, при этом субъективные жалобы на состояние здоровья данные пациентки не предъявляли. В дальнейшем, спустя 1–2 недели приема каберголина, этот побочный эффект редуцировался. Диспепсическая симптоматика, которая проявилась у девяти пациенток в виде тошноты, носила временный характер и была характерна для первых двух недель корректирующей терапии. Подчеркнем, что только в одном случае при проведении корректирующей терапии указанными препаратами было зафиксировано обострение психопатологической симптоматики, потребовавшее госпитализации пациента.

К методологическим недостаткам настоящего исследования следует отнести объединение разных антипсихотиков в одну группу и последующую оценку результатов по группе в целом. Хорошо известно, что антипсихотики неравнозначны по своей способности вызывать гиперпролактинемия. Совершенно очевидно, что исследование частоты СНГП и эффективности каберголина в гомогенных по используемому препарату группах существенно повысило бы доказательность полученных результатов. Однако выделение гомогенных терапевтических групп оказалось невозможным в связи с недостаточным числом больных, получающих идентичную антипсихотическую терапию в условиях психоневрологического диспансера. В то же время натуралистический характер этого исследования позволяет говорить, что его результаты отражают реальную ситуацию в психиатрической практике, прежде всего по распространенности СНГП. Полученные в исследовании данные о наиболее частом развитии этого синдрома при одновременном назначении двух и более антипсихотиков еще раз подтверждают тезис о большей безопасности монотерапии по сравнению с полипрагмазией. Однако данные об эффек-

тивности и переносимости каберголина в качестве корректирующей терапии СНПГ, развивающегося при применении различных антипсихотиков, требуют уточнения в целенаправленных и методически корректно спланированных исследованиях.

Выводы

Настоящее исследование показало, что СНПГ является частым, но не всегда диагностируемым практическими врачами побочным эффектом антипсихотической терапии. Его наиболее частое развитие в группе больных, получающих несколько

антипсихотиков одновременно, определяет необходимость обоснованного подхода к использованию такой комбинированной терапии. Продемонстрированная в исследовании хорошая переносимость каберголина (достинекса) и его высокая эффективность в отношении СНПГ при различных вариантах антипсихотической терапии (включая аугментацию антидепрессантами) открывают новые возможности корректирующей терапии при СНПГ, что может способствовать соблюдению режима приема основной терапии и повышению уровня комплаентности у больных параноидной шизофренией в амбулаторной практике.

Список литературы

1. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 122–130.
2. Лавин Л. Эндокринология. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
3. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: ООО «Проссима», 2012. – С. 11–60.
4. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Taylor & Francis, 2004.
5. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: ООО «Проссима», 2012. – С. 11–61.
6. Fleischhacker W.W., Hofer A., Hummer M. Managing Schizophrenia: The Compliance Challenge. 2nd ed. – London: Current Medicine Group, 2008. – P. 50.
7. Halbreich U., Kahn L.S. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28. – P. 16–28.
8. Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H. et al. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28. – P. 69–82.
9. Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // Hum Psychopharmacol Clin Exp. – 2010. – Vol. 25. – P. 281–297.
10. Perkins D.O. Prolactin- and Endocrine-Related Disorders in Schizophrenia // Medical Illness and Schizophrenia / Ed. by J.M. Meyer and H.A. Nasrallah. – Washington, London: Amer. Psychiatr Publ., 2003. – P. 215–232.
11. Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – № 1. – С. 10–17.
12. Калинин С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии: избранные лекции. – М.: Практическая медицина, 2010. – С. 1–94.
13. Буланов В.С., Горобец Л.Н. Корректирующая терапия эндокринных дисфункций каберголином у пациенток с параноидной шизофренией, принимающих рisperидон // Мат. общерос. конф. «Взаимодействие специалистов в оказании помощи при психических расстройствах», г. Москва, 27–30 октября 2009 г. – М., 2009. – С. 367–368.
14. Горобец Л.Н., Буланов В.С. Коррекция побочных эффектов рisperидона при противорецидивной терапии фазопротектающих эндогенных психозов // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 180–188.
15. Горобец Л.Н., Буланов В.С. Сравнительная эффективность и переносимость коррекционной терапии каберголином (достинексом) и бромокриптином синдрома нейролептической гиперпролактинемии у больных с психическими расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 22–27.
16. Горобец Л.Н., Буланов В.С. Место карбегголина (достинекса) в корректирующей терапии синдрома нейролептической гиперпролактинемии // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 28–32.
17. Cavallaro R., Cocchi F., Angelone S. M. et al. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study // J Clin Psychiatry. – 2004, Feb. – Vol. 65 (2). – P. 187–190.
18. De Rosa M., Zarrilli S., Vitale G. et al. Six Months of Treatment with Cabergoline Restores Sexual Potency in Hyperprolactinemic Males: An Open Longitudinal Study Monitoring Nocturnal Penile Tumescence // Clin Endocrinol Metab. – 2003. – Vol. 89 (2). – P. 621–625.
19. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P. et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Vol. 86, No 6. – P. 5256–5261.
20. Gillam M.P., Middler S., Freed D.J. et al. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87, No 10. – P. 235.
21. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Комиссаров П.С., Ермолаева Л.Г. Проблема гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими препаратами // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, вып. 1. – С. 164–169.
22. Мосолов С.Н., Граненов Г.М., Костюкова Е.Г., Горобец Л.Н. Сравнительное исследование уровня пролактина в плазме крови в процессе монотерапии рisperидоном и галоперидолом больных с шизоаффективным и биполярным расстройствами // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 172–179.
23. Kearns A.E., Goff D.C., Hayden D.L. et al. GH Risperidone-associated hyperprolactinemia // Endocr Pract. – 2000. – Vol. 6. – P. 425–429.
24. David S.R., Taylor C.C., Kinon B.J. et al. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia // Clin Ther. – 2000. – Vol. 22. – P. 1085–1096.
25. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 75–90.
26. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–172.

Syndrome of neuroleptic hyperprolactinaemia and its correction by cabergolin in the out-door patients with paranoid schizophrenia

V.S. Bulanov, L.N. Gorobets, A.V. Litvinov

Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch of Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of Health Ministry of Russia

SUMMARY. Background. Neuroleptic hyperprolactinemia syndrome (NHPS) observed during antipsychotic treatment in 4–95 % of cases (in women of reproductive age in the 42–93%, and for men – 42–47 % [1, 4, 7–10]) It associated with the blockade of antipsychotic D2-receptors in tuberoinfundibular area. Study of the possibilities of medical correction SNGP dopamine agonists is an important task, but their performance and features of action not well understood.

Material and methods. A total of 122 outpatients with a diagnosis according to ICD-10 – paranoid schizophrenia (F.20), taking at least 6 months of therapy antipsychotics, gave informed consent. Of these, there were 26 (21,3 %) men and 96 (78,7 %) women) aged 16 to 55 years. The average age of 30,2 ± 1,8 years (men – 32,0 ± 2,6 years, women – 28,5 ± 3,7 years). In identifying elevated prolactin levels, or the presence of NHPS patients received a standard course of correctional treatment with cabergoline, followed by an evaluation of its effectiveness. Statistical analysis was performed using Statistica 7 software.

Results. The incidence NHPS ranged from 73,3 to 84,4 % depending on the version of antipsychotic therapy. Evaluating the effectiveness of cabergoline showed the following results: in all treatment groups, the ratio of responders and partial responders was significantly ($p < 0,01$) higher compared with nonresponders. In the group of second-generation antipsychotics number of nonresponders was higher than in the other groups, and the proportion of responders smaller, but it was compensated by higher percentages of partial responders.

Conclusions. Cabergoline therapy demonstrated high efficiency (77,8–86,7 %) and safety NHPS correction, regardless of the various combinations of antipsychotics used.

KEY WORDS: schizophrenia, antipsychotic therapy, hyperprolactinaemia, cabergolin.

CONTACT: gorobetsln@mail.ru

Клинические рекомендации по расстройствам сознания у больных с критическими состояниями

Д.И. Малин, П.В. Рывкин

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ ФМИЦПН им. В.П. Сербского Минздрава России

РЕЗЮМЕ. Настоящая публикация представляет собой рекомендации по диагностике, дифференциальной диагностике и терапии больных с критическими состояниями, протекающими с разными видами нарушения сознания. В работе даны подробные клинические описания различных видов нарушения сознания, рассмотрены дифференцированные подходы к терапии и критерии оценки ее эффективности. В основу публикации положен анализ собственных многолетних исследований по терапии больных с urgentными состояниями в психиатрии, а также данные отечественных и международных исследований по данной проблематике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: расстройства сознания, онейроид, делирий, сумеречное состояние, антипсихотики, бензодиазепины, анестетики, интенсивная терапия, электросудорожная терапия (ЭСТ).

КОНТАКТ: doctormalin@gmail.com

Выделение возникающих у психически больных **критических состояний** в отдельную группу обусловлено тем, что при них помимо тяжелой психической патологии, протекающей главным образом с нарушением сознания, имеют место выраженные соматические расстройства, приводящие к нарушению гомеостаза и развитию эндотоксикоза. Включение соматической сферы в патологический процесс при критических состояниях вызывает необходимость тесной интеграции клинико-диагностических и терапевтических методов, традиционно применяемых в психиатрии, с другими медицинскими дисциплинами (реаниматологией, терапией и токсикологией) [6].

Клинические рекомендации разработаны в соответствии с современными требованиями доказательной медицины и опираются на многоуровневую систему категории доказательств в соответствии с иерархией достоверности научных данных.

A. Доказательства получены на основании нескольких хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с воспроизводимыми результатами или большого систематического обзора (мета-анализа) РКИ.

B. Доказательства получены на основании ограниченного числа РКИ с неоднородными результатами, несовершенством методологии и (или) недостаточном количестве больных.

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

C1. Неконтролируемые исследования.

C2. Описание случаев.

C3. Мнение экспертов или клинический опыт.

D. Неоднородные результаты (количество РКИ с положительным и отрицательным результатом примерно одинаково).

E. Отрицательные доказательства (достаточно отрицательных доказательств; имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства или метода лечения в определенной ситуации).

F. Недостаточно доказательств.

Расстройства сознания — острые преходящие нарушения психической деятельности, сопровождающиеся расстройством восприятия окружающего, дезориентировкой во времени, месте, нарушением мышления с затруднением суждений и последующей более или менее выраженной амнезией. Расстройства сознания являются наиболее частыми психопатологическими синдромами, которые возникают у психически больных при критических состояниях. В отличие от потери сознания (обморока, сопора и комы) расстройства сознания характеризуются разной степенью выраженности психических нарушений и более сложной структурой психопатологических расстройств.

Эпидемиология. Специальных эпидемиологических исследований по частоте развития синдромов расстройства сознания не проводилось, так как они могут наблюдаться при различных психических расстройствах (алкогольный делирий, тяжелые осложнения психофармакотерапии, фебрильная шизофрения и др.) и свидетельствуют о тяжести психических нарушений. Отмечено, что среди синдромов расстроенного сознания при критических состояниях наиболее часто развивается делирий. Данные о частоте развития делирия в отделениях реанимации и интенсивной терапии варьируют в широком диапазоне от 6 до 80 % в зависимости от возраста больных и тяжести соматического состояния. Тяжелая депривация сна и некупируемая боль в 9–10 раз повышают риск развития делирия [3]. Среди алкогольных психозов на долю алкогольного делирия приходится 3/4 случаев [4].

Классификация. К синдромам расстроенного сознания традиционно относятся оглушение, делирий, аменция, онейроид и сумеречное помрачение сознания [5, 11].

Этиология и патогенез. Синдромы расстроенного сознания возникают как осложнение соматических болезней, инфекции или интоксикации, при злоупотреблении алкоголем и наркотическими веществами, тяжелой черепно-мозговой травме, острых нарушениях мозгового кровообращения при деменции. Важную роль в их развитии играют экзогенные вредности или метаболические нарушения,

приводящие к развитию эндотоксикоза, а также дисбаланс нейротрансмиттеров с повышением активности дофаминергической системы и снижением тормозящего влияния ГАМК-ергической системы.

Клинические признаки и симптомы

Хотя синдромы расстроенного сознания различны по клиническим проявлениям, они имеют и ряд общих признаков, необходимых для диагностики [27]:

- отрешенность от окружающего мира с нарушением его отражения и восприятия;
- более или менее выраженная дезориентировка во времени, месте, окружающих лицах, ситуации;
- нарушения процесса мышления в виде бессвязности с ослаблением или полной невозможностью суждений;
- затруднение запоминания происходящих событий и субъективных болезненных явлений (воспоминание о периоде помрачения сознания очень отрывочно или совсем отсутствует).

Оглушение. Чаще проявляется как начальная стадия полной потери сознания (сопор, кома), возникает при таких заболеваниях мозга, как опухоли, травмы, тяжелые инфекции и интоксикации, и проявляется в резком повышении порога для внешних раздражителей.

Больные малоподвижны, заторможены, дезориентированы, сонливы. Большую часть дня лежат, оставаясь безучастными, равнодушными ко всему, в том числе и к своему состоянию. При обращении к ним или не отвечают на вопросы, или отвечают односложно после неоднократных повторений. Внешний мир воспринимается больным «как сквозь туман», причем некоторые раздражители до него не доходят. Вместе с тем при активной стимуляции возможна некоторая мобилизация психической деятельности, прояснение сознания, после чего больные истощаются и вновь впадают в прежнее состояние.

Легкая степень оглушения – **обнубияция сознания** – характеризуется выраженной лабильностью состояния, колебанием уровня ясности (люцидности) сознания: затемнение сознания чередуется с его прояснением.

Как правило, оглушение является обратимым функциональным расстройством и обычно проходит при улучшении состояния, связанного с основным заболеванием. В более тяжелых случаях нарастает отрешенность, усиливаются сонливость, неподвижность, больной перестает отвечать на вопросы, задаваемые даже очень громко. Лишь на сильные раздражители, например укол булавкой, больной реагирует гримасой боли, легким стоном, попыткой отстраниться. При дальнейшем ухудшении состояния наступает полная потеря сознания. Развиваются сопор и кома с отсутствием зрачковых рефлексов и реакций на внешние раздражители, которые могут закончиться летальным исходом.

Делирий. Как и оглушение, делирий развивается на почве соматических заболеваний, инфекций, интоксикаций, злоупотребления алкоголем и психо-

активными веществами, при черепно-мозговой травме, острых нарушениях мозгового кровообращения, деменции и других состояниях. Он может быть спровоцирован приемом лекарственных средств, обладающих холинолитическим действием (антигистаминные и психотропные препараты, м-холиноблокаторы), а также приемом кортикостероидов, бета-блокаторов, дигоксина, клонидина и рядом других лекарственных средств [3, 21, 22].

Различают следующие виды делирия:

- инфекционный;
- травматический;
- послеоперационный;
- сосудистый;
- на фоне деменции;
- фармакологический;
- алкогольный;
- наркотический.

Делирий отличается от оглушения не обеднением психической деятельности, а наоборот, обилием ярких, образных, аффективно насыщенных психопатологических переживаний с ложной ориентировкой в окружающем. Наиболее характерен наплыв **истинных зрительных галлюцинаций и иллюзий**. Появляются **парейдолии** — состояние, при котором в узорах обоев, трещинах потолка и стен больным представляются причудливые рисунки, картины. Бредовые идеи, как правило, нестойки, непосредственно связаны с галлюцинаторными переживаниями, бывают также слуховые галлюцинации.

Своеобразие расстройств сознания заключается в сохранении ориентировки в собственной личности и изменении ориентировки в окружающей обстановке. На этом фоне возникают разнообразные яркие зрительные иллюзии или галлюцинации устрашающего, угрожающего содержания. Больные как бы на сцене видят различных зверей, чудовищ, змей, мертвецов, чертей, картины сражений, катастроф. Зрительные образы могут быть гигантского либо микроскопического размера. Больной становится активным участником происходящего: он то нападает, то обороняется, то в ужасе спасается от своих преследователей. В зависимости от содержания галлюцинаторных переживаний появляются страх, тревога, растерянность, резкое двигательное возбуждение. Глубина делирия колеблется – обычно она увеличивается в вечерние и ночные часы, днем нередко возникают периоды прояснения сознания. Делирий может закончиться критически после наступления сна или постепенно (литически). На выходе из делирия сохраняются фрагментарные воспоминания о перенесенных переживаниях.

К **тяжелым формам делирия** относится мусситирующий и профессиональный делирий.

Мусситирующий делирий возникает при тяжелых соматических заболеваниях и алкоголизме и может быстро переходить в сопор и кому. Характерно хаотическое двигательное возбуждение, ограничивающееся пределами постели. Взгляд у больных мутный, отсутствующий, они не реагируют на обращенную к ним речь, не выполняют инструкций, еле слышно бормочут что-то бессвязное, иногда отдельные слова или звуки. Отмечаются слабые судорожные движения рук (хореоформные гиперкинезы):

больные что-то ощупывают, обирают себя, отгоняют от себя, перебирают складки одеяла, одежды.

При **профессиональном делирии** больные дезориентированы, возбуждены, выполняют автоматизированные двигательные акты, привычные для них профессиональные действия: строгают, шьют и др. Галлюцинаций и парейдолий не наблюдается.

Аменция. Состояние спутанности сознания, которое характеризуется растерянностью, нарушением всех видов ориентировки, в том числе осознания собственной личности, а также бессвязностью мышления. Больные все время находятся в состоянии хаотического двигательного возбуждения, ограничивающегося пределами постели. Они недоступны контакту, речь их разорвана и состоит из отдельных слов. Именно **разорванность (инкогеренция) мышления** является характерной чертой при отграничении аменции от других видов нарушений сознания. Аффективные реакции лабильны: больные то плаксивы, то улыбчивы, то индифферентны к окружающему. По ночам могут возникать делириозные эпизоды, в высказываниях нередко звучат фрагментарные бредовые переживания, а поведение может указывать на наличие отдельных галлюцинаторных обманов. На высоте развития аменции иногда возникают кататоноподобная симптоматика в виде возбуждения или ступора, хореоформные гиперкинезы. После выздоровления весь период аменции полностью амнезируется.

Онейроид. Онейроид, или сновидное помрачение сознания, выражается в причудливой смеси фрагментов отражения реального мира и обильно возникающих в сознании ярких чувственно-пластичных фантастических представлений. Больной полностью отрешен от окружающего, наблюдается изменение самосознания (перевоплощение), а также диссоциация между последовательно развивающимися, как в сновидении, фантастическими событиями и внешней неподвижностью и безучастностью. При полном развитии онейроида сознание совершенно поглощается наплывом образных представлений, а восприятие впечатлений реального внешнего мира почти полностью прекращается. В отличие от **фантастического делирия** (онейризм), при котором галлюцинаторные сцены возникают в реальном пространстве (истинные галлюцинации), при онейроиде грезоподобные события разыгрываются как сновидения и псевдогаллюцинации в субъективном мире представлений и фантазий. Воспоминания о субъективных переживаниях во время онейроидного помрачения сознания сохраняются гораздо более полно и последовательно, чем при делирии.

Сумеречное состояние. Наиболее важным признаком сумеречных состояний является внезапное расстройство сознания. Обычно без видимой причины, без каких-либо предвестников наступает такое изменение сознания, при котором поведение больного начинает определяться остро возникающими галлюцинаторно-бредовыми переживаниями устрашающего характера. Особая опасность сумеречного состояния заключается в том, что, несмотря на внешне упорядоченное поведение, больные могут совершать неожиданные тяжелые агрессивные действия, нападая на окружающих, разрушая все на своем

пути. Внешне больные кажутся мало изменившимися, часто их деятельность остается последовательной, что сразу же позволяет отличить эти состояния от делирия. Однако первый же обращенный к больному вопрос или сказанное им слово показывают, что больные дезориентированы: не понимают, где они находятся, не узнают окружающих их людей, не могут назвать число, месяц, год, не помнят своего имени и имен близких им людей. Речь больных связная, грамматически правильно построенная, но в то же время беседовать с ними невозможно. Они не отвечают на вопросы, сами не ждут ответа на свои высказывания. Они говорят, ни к кому не обращаясь, как бы сами с собой. Характерна относительная однообразность состояния с резко выраженным аффективным расстройством в виде злобы, напряженности, тоски и страха, бессмысленной ярости. В более редких случаях глубина сумеречного нарушения сознания менее выражена, ориентировка в известной мере сохраняется, бред и галлюцинации могут быть мало выраженными. Сохраняется внешне упорядоченное поведение, которое может внезапно смениться возбуждением с аффектом страха, злобностью, напряженностью, агрессией и жестокостью (дисфорический тип сумеречного состояния). Так называемое патологическое опьянение по клинической картине и течению можно рассматривать как вариант сумеречного состояния [1, 2, 5].

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В отличие от потери сознания (сопор и кома) расстройства сознания характеризуются разной степенью выраженности психическими нарушениями с более сложной психопатологической картиной. Для диагностики помрачения сознания важно установить совокупность всех перечисленных выше признаков. Присутствие одного или нескольких признаков еще не свидетельствует о помрачении сознания. Больные с синдромами расстроенного сознания нуждаются в проведении полного клинического и лабораторного обследования для установления причины его развития. Необходимо также исследование общего и биохимического анализа крови, анализа мочи.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальную диагностику синдромов расстроенного сознания следует проводить:

- при отрешенности от реального мира, возникающей при апатии и аутизме;
- при дезориентировке, возникающей при амнезиях, некоторых видах острого чувственного бреда и апатии;
- при ослаблении суждений, бессвязности мышления, возникающих при слабоумии.

Чрезвычайно важна своевременная диагностика оглушения и интенсификация терапии с целью профилактики перехода в более тяжелые формы расстройств сознания. Следует дифференцировать **оглушение и ступор**, поскольку обоим этим расстройствам свойственны резкая заторможенность, обездвиженность, затрудненность контакта. Оглушение, как правило, развивается на фоне соматическо-

го заболевания, травмы, инфекции и интоксикаций, а ступор возникает в ходе течения психических заболеваний, прежде всего шизофрении. При ступоре (психогенном, кататоническом, депрессивном) при внимательном наблюдении удастся выявить переживания больного (чаще всего обусловленные бредом, галлюцинациями), тогда как для оглушения характерны полная безучастность и отсутствие внутренних переживаний. «Пустой» кататонический ступор протекает также с отсутствием переживаний, но он возникает обычно при длительном течении шизофрении, характеризуется негативизмом и другими симптомами этого заболевания. При кататоническом ступоре наблюдается повышение мышечного тонуса с явлениями негативизма и катаlepsии, а при оглушении снижение мышечного тонуса. [8, 9].

Поскольку **амения** обычно развивается при соматическом заболевании, необходимо ее отличать от **делирия**, что имеет существенное значение для неотложной терапии, так как амения является более тяжелым видом расстройства сознания, свидетельствующим о резком ухудшении прогноза. В отличие от делирия возбуждение при амении крайне однообразно, ограничивается пределами постели, речь и мышление разорваны, бессвязны. Галлюцинации и бред выражены незначительно, могут возникать лишь эпизодически. Эпизодов прояснения сознания в дневные часы, как это бывает при делирии, не отмечается.

В отличие от делирия при **сумеречном состоянии** больные сохраняют внешне правильное поведение. Приступ начинается и заканчивается внезапно. Характерной особенностью сумеречных состояний, отличающей их от **делирия**, является полная амнезия: больные ничего не помнят из происшедшего с ними, поэтому об их переживаниях можно лишь догадываться по отдельным высказываниям во время психоза. Помимо этих признаков для диагностики сумеречного состояния большое значение имеет наличие в анамнезе больного указаний на эпилептические припадки или на аналогичные состояния возбуждения, хотя это и необязательно. Сумеречные состояния могут чередоваться с эпилептическими припадками, быть единственным проявлением эпилепсии, периодически повторяться или возникнуть всего один раз.

Клинические рекомендации

Оглушение. Следует обеспечить уход за больным, усилить терапию основного заболевания. Проводится патогенетическая терапия, нацеленная на устранение основной причины, приводящей к развитию оглушения, и терапия, направленная на коррекцию параметров гомеостаза, прежде всего водно-электролитного баланса и гемодинамики. Применяют препараты нейрометаболического действия – пирacetам (ноотропил) внутривенно капельно от 6–12 г/сут в зависимости от тяжести оглушения или этилметилгидроксипиридин сукцинат (мексидол) 200–500 мг/сут. Рекомендуется ввести внутривенно капельно 500–1000 мл 0,85 %-ного раствора натрия хлорида или его смеси с 5 %-ным раствором декстрозы. При подозрении на развитие отека мозга

используют синтетические глюкокортикоиды – преднизолон в дозе 30–150 мг/сут в/м или в/в или дексаметазон 4–20 мг/сут в/м или в/в. После выхода из острого периода целесообразно назначить препараты нейрометаболического действия – гопатеновую кислоту по 3–5 г/сут или пиритинол по 300–500 мг/сут. [2, 8, 9]. Вопрос о госпитализации решается в зависимости от тяжести и характера основного заболевания.

Делирий. За больными с тяжелыми соматическими и инфекционными заболеваниями необходимо установить тщательное наблюдение, так как своевременное выявление признаков начинающегося делирия позволяет принять превентивные меры. Развитие делирия не является основанием для перевода больного в специальный психиатрический стационар. Более того, транспортировка может повлечь значительное утяжеление как соматического, так и психического состояния. Поскольку делирий является тяжелым потенциально смертельным состоянием, при его развитии нужен перевод больных в отделение интенсивной терапии и реанимации с целью мониторинга жизненно важных функций и проведения интенсивной терапии.

При проведении неотложной терапии необходимо прежде всего купировать возбуждение и устранить бессонницу – с этой целью назначают **нейролептики** или **антипсихотики**. При этом следует отметить, что на сегодняшний день не существует ни одного крупного плацебо-контролируемого исследования по использованию нейролептиков в лечении делирия. Галоперидол в дозе 1–10 мг/сут в/м является препаратом первого выбора при купировании делирия различной этиологии (*категория доказательности С1*) [4, 18, 19, 29]. Имеются указания на возможность применения в лечении делирия и других нейролептиков – тиапридала 400–1200 мг/сут в/м, а также хлорпромазина и левомепромазина в дозе 50...100 мг/сут в/м в сочетании с кардиамином [3, 17, 19]. Следует отметить, что последние два препарата обладают выраженной аренолитической и холинолитической активностью и могут сами спровоцировать развитие делирия [20, 22], в связи с чем применение галоперидола является более предпочтительным [3, 4]. Другой нейролептик – дроперидол – так же, как и галоперидол, относится к производным бутирофенона, но обладает коротким периодом действия, более выраженным адренолитическим эффектом и может вызвать развитие гипотонии. Проведенное сравнительное рандомизированное двойное слепое исследование у больных с алкогольной зависимостью, находящихся в состоянии психомоторного возбуждения, показало, что дроперидол был эффективнее мидазолама и зипраидона по скорости наступления и выраженности седативного эффекта [32]. Дроперидол в дозе 2,5–5 мг в/м является препаратом выбора при купировании делирия (*категория доказательности С1*) [23]. При использовании высоких доз дроперидола отмечено увеличение интервала QT на ЭКГ, описаны случаи внезапной смерти [14]. Препарат широко применяется анестезиологии и реаниматологии при проведении нейролептаналгезии. Согласно рекомендациям FDA, при терапии дроперидолом

требуется тщательный мониторинг ЭКГ. В сравнительном рандомизированном неконтролируемом исследовании было показано, что оланзапин в дозе 5 мг в сутки был также эффективен, как и галоперидол в дозе 2,5–5,0 мг/сут (*категория доказательности С1*) [37]. Оланзапин может назначаться в случае непереносимости галоперидола из-за экстрапирамидных побочных эффектов.

В отношении целесообразности применения **бензодиазепинов** при лечении различных видов делирия имеются противоречивые данные [3]. С одной стороны, бензодиазепины обладают выраженным седативным и снотворным эффектами и могут успешно купировать психомоторное возбуждение, а с другой имеются указания на то, что сами бензодиазепины могут спровоцировать развитие делирия [29]. Считается, что бензодиазепины показаны только при лечении алкогольного делирия и их эффективность была подтверждена результатами нескольких контролируемых исследований. Мета-анализ этих исследований показал, что бензодиазепины более эффективны, чем нейролептики в плане уменьшения длительности течения и числа летальных исходов при алкогольном делирии (*категория доказательности В*) [31]. При лечении алкогольного делирия используется феназепам 3–5 мг/сут, лоразепам 4–6 мг/сут или диазепам 10–60 мг/сут в/м или в/в медленно [3, 4, 18, 25]. В рандомизированном контролируемом исследовании показана эффективность применения мидазолама в купировании алкогольного делирия (*категория доказательности В*) [26]. Мидазолам рекомендуется назначать в дозе 5–10 мг/сут в/м и в/в с повторным введением препарата через 15 мин в случае отсутствия эффекта под мониторингом состояния больного [3, 25]. По сравнению с другими транквилизаторами мидазолам оказывал более быстрое, но менее продолжительное действие. При неэффективности нейролептиков и транквилизаторов могут назначаться **анестетики** – пропофол 1,5–2,5 мг на 1 кг массы тела в/в [3, 26] (*категория доказательности В*), гексобарбитал или тиопентал натрия 0,5–1,0 г в/м или 40–50 мл 20 %-ного раствора оксибутирата натрия (*категория доказательности С2*) [4, 8, 9]. Назначение анестетиков, а также мидазолама и дроперидола должно осуществляться под **контролем функции дыхания и ЭКГ**.

Последние годы для купирования психомоторного возбуждения у больных с критическими состояниями, находящимися в отделении интенсивной терапии, стали использовать **агонист α2-адренорецепторов** – дексмететомидин. Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований показали, что дексмететомидин обеспечивает седацию на уровне традиционно применяемых пропофола и мидазолама и при этом уменьшает выраженность когнитивных нарушений и риск развития делирия у больных находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии соматических стационаров (*категория доказательности В*) [26]. Препарат зарегистрирован в России с 2012 г. как средство седации для взрослых, находящихся в отделении интенсивной терапии. Дексмететомидин назначается в дозе 0,2–1,4 мкг/кг в час с поэтапной титрацией до достижения седативного эффекта. Сравнитель-

ное открытое рандомизированное исследование эффективности галоперидола и десмететомидина у больных делирием, находящихся на ИВЛ в отделении реанимации и интенсивной терапии, продемонстрировало, что использование дексмететомидина в 2,1 раза уменьшает время до экстубации трахеи и значительно сокращает время нахождения в блоке интенсивной терапии и реанимации (*категория доказательности С1*) [33].

Задачей **инфузионной терапии** является проведение дезинтоксикации и коррекции основных параметров гомеостаза и гемодинамики. С этой целью назначают плазмозамещающие растворы (декстран, реамберин), солевые растворы (растворы натрия хлорида, калия хлорида, сульфата магния, комбинированные растворы), 5 %-ный раствор декстрозы, растворы альбумина.

Для коррекции кислотно-щелочного состояния крови и борьбы с метаболическим ацидозом назначают дисоль 1000 мл (сбалансированный раствор хлорида натрия – 6 частей, гидрокарбонат натрия – 4 части в 1 мл апиригенной воды) или 150–200 мл 5 %-ного бикарбоната натрия. В процессе инфузионной терапии строго учитывается объем введенной жидкости и выделенной мочи (с поправкой на потоотделение и испарение с поверхности легких, особенно выраженное при одышке). Регидратацию проводят с учетом суточной потребности человека в жидкости (2500–2800), степени обезвоженности организма, диуреза и способности больного пить. Для поддержания функции сердечно-сосудистой системы назначают кордиамин 1–2 мл 25 %-ного раствора или сульфокамфокаин 2 мл в/м или в/в, строфантин 0,5 мл 0,05 %-ного раствора или коргликон 1 мл 0,06 %-ного раствора в/в медленно. Для предупреждения коллапса и отека мозга используют синтетические глюкокортикоиды – преднизолон в дозе 30–150 мг в/м или в/в или дексаметазон 4–20 мг в сутки в/м или в/в.

В случае развития судорожного синдрома в схему лечения включают антиконвульсанты: вальпроат натрия (депакин) 400–800 мг в/в струйно или в/в капельно из расчета 25 мг/кг в сутки или карбамазепин до 600 мг в сутки в назогастральный зонд.

Необходимым условием успешной терапии (особенно у больных алкогольным делирием) является назначение **высоких доз витаминов**. Назначаются: 5 %-ный раствор аскорбиновой кислоты 5–10 мл в/в, 1 %-ный раствор никотиновой кислоты по 2 мл 2 раза в сутки в/в или в/м, 6 %-ный раствор тиамин по 5–6 мл в/м 3–4 раза в сутки, 5 % раствор пиридоксина по 4–5 мл в/м 2 раза в сутки, 0,02 %-ный раствор цианокобаламина по 1–2 мл в/м. В схему лечения включают **гепатопротекторы**: адеметионин 800 мг в/в, фосфолипиды 5,0 мл (250 мг) в/в, метадоксил 300–900 мг в/м, в/в.

В ряде неконтролируемых исследований отмечена эффективность применения **активных методов детоксикации**: энтеросорбции, гемодиализа, гемосорбции и плазмафереза, а также гипербарической оксигенации при купировании различных видов делирия (*категория доказательности С2*) [6, 17].

После исчезновения делириозных явлений лечение должно быть направлено на их профилактику.

тику. Несмотря на отсутствие психотических расстройств, больной, перенесший делирий, должен в течение нескольких дней находиться под усиленным наблюдением, так как не исключена возможность рецидива.

Аменция. Неотложная помощь осуществляется по тем же принципам, что и при тяжелом делирии. Главной задачей является лечение основного соматического заболевания. При аменции транспортировка, как правило, лимитируется тяжестью общего состояния больного. Надзор и уход за больным могут быть организованы в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии соматической больницы.

Онейроид. Онейроидное помрачение сознания представляет собой проявление одного из вариантов острого шизоаффективного психоза. Поэтому больные с онейроидо-кататоническим синдромом нуждаются в проведении антипсихотической терапии и срочной госпитализации в психиатрический стационар. Назначаются традиционные нейролептики – хлорпромазин до 300–400 мг/сут, галоперидол 10–20 мг/сут, трифлуоперазин 12–24 мг/сут, зуклопентиксол-ацетат 50–150 мг 1 раз в 2–3 дня в/м), атипичный антипсихотик – оланзапин 20–30 мг/сут в/м. [1, 2, 8, 9]. Препаратами выбора являются также бензодиазепины (лоразепам, клоназепам, оксазепам, диазепам), особенно если в психическом статусе имеют место кататонические расстройства. Доказательная база эффективности применения бензодиазепинов при кататонических состояниях ограничена из-за сложности проведения плацебо-контролируемых исследований (*категория доказательности C1*) [10, 13, 34, 36]. Имеется лишь несколько рандомизированных контролируемых исследований, в которых была доказана эффективность бензодиазепинов при кататонии (*категория доказательности B*) [35, 38]. При отсутствии эффекта от терапии антипсихотиками и бензодиазепинами необходимо рассмотрение вопроса о проведении ЭСТ. Оценка эффективности ЭСТ при кататонических состояниях основывается на открытых не контролируемых исследованиях, проведенных на ограниченном числе больных, или литературных обзорах по данной проблематике (*категория доказательности C1*) [10, 13, 24, 28, 36].

Если онейроидное помрачение сознания протекает на фоне кататонического ступора с центральной гипертермией и комплексом соматовегетативных расстройств и связано с развитием злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) или фебрильной шизофрении (ФС), назначение нейролептиков противопоказано. В этих случаях проводится интенсивная инфузионная терапия, направленная на коррекцию гомеостаза, поддержание гемодинамики и функционирования жизненно важных органов. Для борьбы с психомоторным возбуждением назначают транквилизаторы, а для обрыва психоза проводят ЭСТ (*категория доказательности C1*) [6, 7, 14]. При лечении онейроидных состояний у больных ФС данные об эффективности применения хлорпромазина носят противоречивый характер и основываются на открытых нерандомизированных и неконтролируемых исследованиях (*категория доказательности D*) [6, 12, 14].

Онейроидное помрачение сознания необходимо дифференцировать от фантастического делирия, возникающего при алкоголизме, инфекциях и интоксикациях. В этих случаях лечение проводится по принципам терапии делирия.

Сумеречное состояние. Необходимо обеспечить условия, предотвращающие возможность несчастного случая. Следует напомнить, что к возбужденному больному, если он вооружился каким-либо орудием (обломки мебели и пр.), следует подходить нескольким людям с разных сторон одновременно, держа перед собой средства фиксации (матрацы, подушки, одеяла). Приблизившись к больному вплотную, фиксируют его конечности. Затем больного укладывают на кровать, вводят лекарственные средства и удерживают до окончания приступа, если он кратковременный, или до эвакуации в психиатрическую больницу [1, 2, 15].

При возбуждении назначают внутримышечно нейролептики хлорпромазин или левомепромазин 25–50 мг, галоперидол 5–10 мг, оланзапин 10 мг в или диазепам до 20 мг. Если возбуждение выражено очень резко, внутримышечно вводят мидазолам 5–10 мг. С целью седации при выраженном возбуждении можно использовать анестетики – пропופол в дозе 1,5–2,5 мг/кг массы тела в/в или гексобарбитал в/в или в/м 1 г в/м [1, 2, 8, 9]. Для быстрого купирования возбуждения применяют так называемый метод **быстрой транквилизации**, который предусматривает парентеральное введение высоких доз нейролептиков или транквилизаторов, а также их комбинации с целью достижения максимального терапевтического эффекта [15, 16]. Как только возбуждение уменьшится, нейролептики и транквилизаторы можно назначать внутрь до полного устранения сумеречного состояния. В тех случаях, когда сумеречное состояние становится затяжным, проводят комплексную терапию, применяя противосудорожные препараты и нейролептики в меньших дозах [2].

Ошибки и необоснованные назначения. Ошибки при лечении различных видов расстройств сознания могут быть разными. При лечении делирия любой этиологии ошибочным является назначение седативных препаратов, обладающих высокой холинолитической и адренолитической активностью (левомепромазин, клозапин, хлорпротиксен, трициклические антидепрессанты и др.), отказ от проведения или недостаточный объем интенсивной терапии, направленной на восстановление параметров гомеостаза и гемодинамики и поддержания функции жизненно важных органов.

Оценка эффективности лечения. Оценка эффективности лечения проводится на основе анализа динамики психического состояния больных и лабораторных показателей. О положительной клинической динамике свидетельствуют восстановление продуктивного контакта с больным с упорядоченностью процессов мышления, нормализация восприятия окружающей обстановки и восстановление ориентировки в месте, времени и собственной личности.

Прогноз. Прогноз зависит от своевременной диагностики и адекватности терапии и во многом определяется успехом лечения основного заболева-

ния, приведшего к развитию расстройства сознания. Продолжительность делирия у больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии соматических стационаров, составляет от 1 до 5 дней. Часто делирий заканчивается критически после на-

ступления сна. Делирий может продолжаться месяц и более после разрешения основного заболевания [3]. Смертность при алкогольном делирии даже при применении современных методов интенсивной терапии достигает 5–10 %.

Список литературы

1. Авруцкий Г.Я. Неотложная помощь в психиатрии. – М.: Медицина, 1979. – 192 с.
2. Авруцкий Г.Я., Балаболкин М.И., Баркаган Э.С. и др. Неотложные состояния и экстренная медицинская помощь / под ред. Е.И. Чазова. – М.: Медицина, 1988. – 604 с.
3. Гельфанд Б.Р., Линева Д.В., Ярошецкий А.И., Ивахник Д.И. Делирий у пациентов в критических состояниях // Острые психические расстройства в интенсивной / под ред. Б. Р. Гельфанда, В.Н. Краснова. – М.: МИА, 2014. – С. 47–86.
4. Гофман А.Г. Алкогольные психозы // Психиатрия / под ред. А.Г. Гофмана. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 488–500.
5. Гофман А.Г., Варфоломеева Ю.Е. Основные психопатологические синдромы // Психиатрия / под ред. А.Г. Гофмана. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 54–92.
6. Кекелидзе З.И., Чехонин В. П. Критические состояния в психиатрии. – М.: ГНЦССП им. В.П. Сербского, 1997. – 362 с.
7. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000. – 207 с.
8. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Цукарзи Э.Э. Неотложные состояния в психиатрии. – Рациональная фармакотерапия неотложных состояний / под ред. Б.С. Брискина, А.Л. Верткина. – М.: Литера, 2007. – С. 423–461.
9. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Малин Д.И. Неотложная помощь в психиатрии // Медицина критических состояний. – 2004. – № 6. – С. 36–41.
10. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
11. Снежневский А.В. Клиническая психопатология // Руководство по психиатрии / под ред. А.В. Снежневского. – М.: Медицина, 1983. – С. 16–93.
12. Тиганов А.С. Фебрильная шизофрения: клиника, патогенез, лечение. – М.: Медицина, 1982. – 128 с.
13. Хасан А., Фалкаи П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 1–40.
14. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. – М., 1997. – 232 с.
15. Цукарзи Э.Э. Неотложная помощь при агрессивном поведении // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 31–40.
16. Цукарзи Э.Э. Парентеральная терапия бензодиазепиновыми транквилизаторами в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 4. – С. 32–35.
17. Чирко В.В., Польковский А.А. Терапия неотложных состояний при хроническом алкоголизме // Лекции по наркологии / под ред. Н.Н. Иванца. – М.: Медпрактика, 2001. – С. 126–139.
18. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with delirium. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1999.
19. Breitbart W., Marotta R., Platt M. et al. A double blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients // Am J Psychiatry. – 1996. – Vol. 153. – P. 231–237.
20. Benazzi F. Parenteral clonazepam for catatonia // Can J Psychiatry. – 1991. – Vol. 36 (4). – P. 312.
21. Brown T.M. Drug-induced delirium // Sem Clin Neuropsychiatry. – 2000. – Vol. 11. – P. 113–124.
22. Caeiro L., Ferro J.M., Claro M.J. et al. Delirium in acute stroke: a preliminary study of the role anticholinergic medications European // J Neurology. – 2004. – Vol. 11. – P. 699–704.
23. Cure S., Carpenter S. Droperidol for Acute Psychosis. (Cochrane review) // The Cochrane Library // Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd. – 2001. – Vol. 4. – P. 34.
24. Dessens F., van Passen J., van Westerlo D. Electroconvulsive therapy in the intensive care unit for the treatment of catatonia: a case series and review of the literature // Gen Hosp Psychiatry. – 2016. – Jan.–Febr. – Vol. 38. – P. 37–41.
25. Gehlbach B.K., Kress J.P. Sedation in the intensive care unit // Current Opinion in Critical Care. – 2002. – Vol. 8. – P. 290–298.
26. Jakob S.M., Ruokonen E., Grounds R.M. et al. Dexmedetomidin vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation two randomized controlled trials // JAMA. – 2012. – Vol. 307, no 11. – P. 1151–1160.
27. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie // Acta unveränderte auflage. Mit 3 Abbildungen. – Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1965. – 748 s.
28. Luchini F., Medda P., Mariani M. et al. Electroconvulsive therapy in catatonic patients: Efficacy and predictors of response // World J Psychiatry. – 2015. – Vol. 22 (5). – P. 182–192.
29. Management of the agitation intensive care unit patient // Crit Care Med. – 2002. – Vol. 30, no 12 (Suppl.). – S. 97–123.
30. Marcantonio E.R., Juarez G., Goldman L. et al. The relationship of post-operation delirium with psychoactive medications // JAMA. – 1994. – Vol. 272. – P. 1518–1522.
31. Mayo-Smith M.F. Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence based practice guideline // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – P. 144–151.
32. Martel M., Sterzinger A., Miner J. et al. Management of acute undifferentiated agitation in the emergency department: a randomized double-blind trial of droperidol, ziprasidone and midazolam // Acad Emerg Med. – 2006. – Feb 13 (2). – P. 233.
33. Reade M.C., Culivan K., Bates J. et al. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated intubated patients a randomized open – label trial. // Crit Care. – 2009. Vol. 13 (3). – P. 75–84.
34. Rosebush P., Mazurek M. Catatonia and its treatment // Schizophr Bull. – 2010. – Vol. 36 (2). – P. 239–242.
35. Schmider J., Standhart H., Deuschle M., Drancoli J., Heuser I. A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism // BiolPsychiatry. – 1999. – Vol. 46 (3). – P. 437–441.
36. Sienaert P., Dhossche M., Van Campfort D., DeHert M. and Gábor G. A clinical review of the treatment of catatonia // Front Psychiatry. – 2014. – Dec. – Vol. 9 (5). – P. 181.
37. Siphimalani A., Masand P. Olanzapine in the treatment of delirium // Psychosomatic. – 1998. – Vol. 39. – P. 422–430.
38. Ungvari G.S., Chiu H.F., Chow L.Y., Lau B.S., Tang W.K. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study // Psychopharmacology (Berl). – 1999. – Vol. 142 (4). – P. 393–398.

Clinical recommendations about frustration of consciousness at patients with critical conditions

D.I. Malin, P.V. Ryvkin

Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch of Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of Health Ministry of Russia

SUMMARY: The present publication represents recommendations about diagnostics, differential diagnostics and therapy of patients with the critical conditions proceeding with different types of violation of consciousness. In work detailed clinical descriptions of different types of violation of consciousness are given, the differentiated approaches to therapy and criteria for evaluation of its efficiency are considered. The analysis of own long-term researches on therapy of patients with urgently states in psychiatry, and also data of domestic and international researches on this perspective is the basis for the publication.

KEY WORDS: frustration of consciousness, онейроид, deliriya, twilight state anti-psychotics, petrodiazepines, anesthetics, intensive therapy, electroconvulsive therapy (EST).

CONTACT: doctormalin@gmail.com

Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (ВФОБП) по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств*

Часть 2: Острое и продолжающееся лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год

М. Бауэр, А. Пфенниг, Э. Северус, П.С. Вайбрау, Ж. Ангст, Х.-Ю. Мюллер

от имени и по поручению Рабочей группы по униполярным депрессивным расстройствам

2.2. Антидепрессанты

Появление антидепрессантов стало одним из важнейших достижений в лечении депрессии. За время, прошедшее с начала применения на практике в 1957 году первого трициклического антидепрессанта (ТЦА) имипрамина, арсенал психофармакотерапии пополнился самыми разными типами антидепрессантов. Сейчас в мире существует минимум 38 антидепрессантов, но их наличие на рынках отдельных стран значительно варьируется (табл. 1).

Целью разработки «новых» антидепрессантов было в основном снижение побочных эффектов. Существующие в настоящее время классы антидепрессантов

мало различаются между собой в части антидепрессивного эффекта: у всех терапевтический ответ составляет около 50–75 %.

Таким образом, выбор определенного антидепрессанта для конкретного пациента зависит от разнообразных факторов (адаптировано из АНСРР, 1993): предшествующего опыта пациента с конкретным препаратом (положительный/отрицательный ответ); наличия сопутствующих медицинских состояний, которые можно ухудшить приемом выбранного антидепрессанта (например, метаболический синдром); одновременного приема непсихиатрических препаратов, что может привести к негативным, потенциально вредным взаимодействиям (табл. 2);

Таблица 2. Антидепрессанты: механизм действия и обычно назначаемые дозы

Оригинальное название ¹ (в алфавитном порядке)	Традиционная классификация по структуре ²	Классификация по нейрохимическому действию ²	Начальная доза ³ (мг/день)	Стандартная доза ⁴ (мг/день)	Уровни в плазме ⁵ (терапевтический диапазон) (нг/мл)
Агомелатин		агонист МТ	25	25–50	
Аминептин			100	200–300	
Амитриптилин ⁶	ТЦА		25–50	100–300	80–200*
Амоксапин	тетраЦА		50	100–400	
Бупропион ⁷		ИОЗНИД	150	150–450	
Циталопрам ⁹		СИОЗС	20	20–40 (60)	
Кломипрамин	ТЦА		25–50	100–250	175–450*
Дезипрамин	ТЦА		25–50	100–300	100–300
Дибензепин	ТЦА		120–180	240–720	
Досулепин	ТЦА		75	75–150	
Дотиепин	ТЦА		25–50	100–300	
Доксепин ⁹	ТЦА		25–50	100–300	

* Продолжение.

Продолжение табл. 2

Оригинальное название ¹ (в алфавитном порядке)	Традиционная классификация по структуре ²	Классификация по нейрохимическому действию ²	Начальная доза ³ (мг/день)	Стандартная доза ⁴ (мг/день)	Уровни в плазме ⁵ (терапевтический диапазон) (нг/мл)
Дулоксетин ¹¹		СИОЗС	30–60	60–120	
Эсциталопрам ⁹		СИОЗС	10	10–20	
Флуоксетин ⁹		СИОЗС	20	20–60	
Флувоксамин ⁹		СИОЗС	50	100–200	
Изокарбосазид	ТЦА		25–50	100–300	175–300*
Имипрамин ⁹			20	20–60	
Лофепрамин	ТЦА		70	140–210	
Мапротилин	тетраЦА		25–50	150–225	
Миансерин	тетраЦА	прочие\$	30	60–120	
Милнаципран		СИОЗСиН	50–100	100–200	
Миртазапин		прочие\$	15	15–45	
Моклобемид		ОИМА	150	300–600	
Нефазодон			100	300–600	
Нортриптилин	ТЦА		25–50	75–200	70–170
Пароксетин ⁹		СИОЗС	20	200–40 (60)	
Фенелзин		МАО-Н	15	30–90	
Протриптилин	ТЦА		10	20–60	
Ребоксетин		ИОЗН	4–8	8–12	
Сертралин ^{9,9,10}		СИОЗС	50	50–150	
Сетиптилин	тетраЦА		3	3–6	
Тианептин		прочие\$	12,5	25–37,5	
Транилципрамин ⁹		МАО-Н	10	20–60	
Тразодон			50–100	200–600	
Тримипрамин ^{6,9}	ТЦА		25–50	100–300	
Венлафаксин ¹⁰		СИОЗС	37,5–75	75–375	195–400*
Вилоксазин			100	200–500	

¹ Существуют значительные различия в наличии препаратов на рынках разных стран.

² Сокращения: МАО-Н = необратимая ингибция МАО; агонист МТ = агонист мелатониновых рецепторов (МТ1 и МТ2); ИОЗН – ингибция обратного захвата норадреналина; ИОЗНиД = ингибция обратного захвата норадреналина и дофамина; прочие = иные типы профиля рецепторов или нейротрансмиттеров; ОИМА = обратимая ингибция моноамин оксидазы А (МАО-А); СИОЗСиН = селективная ингибция обратного захвата серотонина и норадреналина; СИОЗС = селективная ингибция обратного захвата серотонина; ТЦА = трициклический антидепрессант; тетраЦА = тетрациклический антидепрессант; § = ингибция повторного захвата норадреналина плюс пресинаптическая блокада рецепторов альфа-2; \$ = антагонист рецепторов альфа-2; # = усилитель повторного захвата рецепторов 5-НТ.

³ Для людей пожилого возраста (> 60) или пациентов с коморбидными медицинскими болезнями (особенно сердечно-сосудистыми; см. текст) могут потребоваться более низкие начальные дозы.

⁴ Стандартные дозы обычно ниже в Японии.

⁵ Дается только для антидепрессантов с хорошо установленным терапевтическим диапазоном.

Прочие показания, помимо депрессии (одобренные в некоторых странах), или распространенное применение: (6) хроническая боль, (7) отказ от курения, (8) обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), (9) тревожные расстройства (панические расстройства, ПТСР, социальная фобия), (10) генерализованное тревожное расстройство, (11) диабетические и периферические невропатические боли, недержание мочи в состоянии стресса.

* Рекомендуемый терапевтический диапазон представляет собой сумму препарата и его активных метаболитов.

Таблица 2. Возможные взаимодействия антидепрессантов с другими препаратами

Комедикация	Взаимодействие
<i>ТЦА</i>	
Антагонисты адренорецепторов альфа1 (празозин)	Усиление снижения кровяного давления
Анестетики / мышечные релаксанты (галотан, панкуроний, галламин)	Возможно понижение уровней АД в крови
Антиаритмические препараты (хинин, лидокаин, дизопирамид, прокаинамид, пропafenон)	Удлинение периодов интракардиальной проводимости, снижение сокращений миокарда до уровня недостаточности
Антикоагулянты (варфарин, фенпрокумон)	Усиление антикоагуляционного эффекта с увеличением продолжительности кровотечений
Противозачаточные препараты	Больше побочных эффектов ТЦА, наблюдается снижение уровней ТЦА в плазме, соответственно, возможно снижение антидепрессивного эффекта
Антидиабетические препараты (таблетки)	Повышение уровней в плазме с усилением эффекта снижения сахара в крови
Противогрибковые препараты (флуконазол, кетоконазол)	Повышение уровней ТЦА в плазме с увеличением числа побочных эффектов
Бета-блокатор	Усиление снижения кровяного давления, повышение в плазме уровней пропранолола и ТЦА, соответственно, увеличение числа побочных эффектов; пропранолол может усугублять или вызывать депрессию ТЦА
Антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил)	Повышение уровней в плазме, напр., имипрамина, с соответствующим увеличением числа побочных эффектов
Карбамазепин	Риск снижения уровня ТЦА в плазме крови вследствие индукции ферментов (СYP)
<i>Риск снижения уровня ТЦА в плазме крови вследствие индукции ферментов (СYP)</i>	
Циметидин	Повышение уровней в плазме с увеличением числа побочных эффектов
Цизаприд	Повышение в плазме уровней антидепрессанта с увеличением риска побочных эффектов
Диуретики	Усиление снижения кровяного давления
Инсулин	Возможное усиление эффекта снижения сахара в крови
Никотин, курение	Возможно понижение уровней ТЦА в крови
Омепразол	Возможно повышение уровней ТЦА в плазме с увеличением числа побочных эффектов
Рифампизин	Снижение уровней ТЦА в плазме, соответственно, возможно снижение антидепрессивного эффекта
СИОЗС	Риск повышения уровней ТЦА в плазме вследствие ингибции ферментов (СYP)
<i>СИОЗС</i>	
Антиаритмические препараты (пропafenон, флекаинид)	Ингибция метаболизма с потенциальным повышением уровня антиаритмических препаратов в плазме
Антикоагулянты (фенпрокумон, варфарин)	Флувоксамин может повышать уровни варфарина. Возможный результат – усиление кровотечения
Антидиабетические препараты (таблетки)	Потенциальное усиление эффекта снижения сахара в крови
Антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол)	Удлинение периодов интракардиальной проводимости и аритмии
Бета-блокатор	Ингибция метаболизма пароксетина с потенциальным повышением его уровня в плазме и повышением риска побочных эффектов
Карбамазепин	Риск повышения уровня карбамазепина в плазме
Циметидин	Ингибция метаболизма пароксетина с потенциальным повышением его уровня в плазме и повышением риска побочных эффектов
Цизаприд	Повышение в плазме уровней антидепрессанта с увеличением риска побочных эффектов
Дигитоксин	Потенциальное снижение уровней дигитоксина в плазме и понижение его эффективности

Продолжение табл. 2

Комедикация	Взаимодействие
Иммунодепрессанты	Повышение уровней иммунодепрессантов при использовании флувоксамина и флуоксетина
Теofilлин, кофеин	Ингибция метаболизма теofilлина флувоксамином, с соответствующим повышенным риском побочных эффектов теofilлина
Трамадол	Риск центрального серотонинового синдрома
<i>Венлафаксин</i>	
Бета-блокатор	Ингибция метаболизма с потенциальным повышением уровней препарата в плазме и повышением риска побочных эффектов
Карбамазепин	Риск снижения уровня венлафаксина вследствие индукции ферментов (CYP)
СИОЗС	Риск повышения уровней венлафаксина из-за замедления метаболизма
Трамадол	Риск центрального серотонинового синдрома
<i>Ингибиторы MAO</i>	
Препараты серотонинергического действия (особенно СИОЗС)	Усиление эффекта и риск центрального серотонинового синдрома
Симпатомиметики (адреналин и другие катехоламины, эфедрин)	Риск гипертонического криза

краткосрочных и долгосрочных побочных эффектов препарата (побочные эффекты, влияющие на качество жизни пациента, критически значимы с точки зрения удовлетворения и соблюдения режима терапии); опыта работы врача с определенным препаратом; истории соблюдения режима приема препарата у пациентов; истории ответа на препарат у родственников первой степени; предпочтений пациента и стоимости и наличия на рынке конкретных антидепрессантов.

Пока среди исследователей нет однозначного мнения о том, возрастает ли польза от адекватной терапии пропорционально тяжести депрессии (Angst and Strassen, 1994; Melander et al., 2008; Gibbons et al., 2012).

2.2.1. Классификация и терапевтическая эффективность

К сожалению, классификация антидепрессантов, используемая в клинической практике, не всегда отражает систематический подход. Традиционно антидепрессанты объединяют в следующие основные категории: трициклические антидепрессанты (ТЦА) и тетрациклические антидепрессанты (неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) (включая необратимые ИМАО и обратимые ингибиторы моноаминоксидазы А (ОИМА), и прочие антидепрессанты. Последняя группа включает в себя такие вещества, как бупропион (ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина – ИОЗНиД) и агомелатин (агонист мела-

тониновых рецепторов и антагонист постсинаптических 5-HT_{2c}-рецепторов). Эти категории используются и в настоящих рекомендациях, но, поскольку такая классификация имеет несистематический характер, отдельные антидепрессанты помещены в табл. 2 в алфавитном порядке.

«Старые» антидепрессанты уже доказали свою терапевтическую эффективность в лечении большого депрессивного расстройства в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях. В их число входят трициклики, тетрациклики и необратимые ингибиторы MAO (Khan et al., 2000; Storosum et al., 2001; Fiedorowicz and Swartz, 2004). По существующим оценкам на основании двойных слепых испытаний, на трициклические и тетрациклические антидепрессанты отвечают 50–75 % пациентов с депрессией высокой или умеренной тяжести, в то время как на применение плацебо подобным образом реагируют 25–33 % пациентов (APA, 2000). Вместе с тем эффект от применения трициклических и тетрациклических антидепрессантов по сравнению с плацебо довольно невелик при более легких формах депрессии, особенно в исследованиях, выполненных в первичной сети помощи (Paykel et al., 1988; Anderson et al., 2000).

Аналогичным образом многочисленные двойные слепые контролируемые исследования показали более высокую терапевтическую эффективность СИОЗС по сравнению с плацебо (АНСРР, 1999; Bech et al., 2000; Khan et al., 2000; Mace and Taylor, 2000). По сравнению только с психологической поддержкой (supportive care), дополнительное использование СИОЗС приводило к снижению уровня депрессии по Шкале депрессии Гамильтона (HDRS) и повышало качество жизни и удовлетворенность у пациентов в первичном звене помощи (Kendrick et al., 2009).

Помимо этого в многочисленных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях была

показана терапевтическая эффективность СИОЗН (Entsuah et al., 2001; Hirschfeld and Vornik, 2004), миртазапина (Bech, 2001) и агомелатина (Hickie, Rogers, 2011). По данным мета-анализа, выполненного Eyding et al. (2010) и охватившего также неопубликованные данные от производителя, эффективность ребоксетина достоверно не превышала эффективность плацебо.

Эффект от применения антидепрессантов по сравнению с эффектом плацебо оценен как 0,39 (CI 0,24–0,54) (Moncrieff et al., 2004). Вместе с тем, Moller et al. (2012) отмечают, что речь идет об оценке средней терапевтической эффективности без учета ответа у отдельных больных или в подгруппах пациентов. У последних эта эффективность может быть значительно выше (Montgomery, Kasper, 2007), например, вследствие снижения вариативности (большей однородности клинической выборки – прим. ред.). Более того, измерения терапевтической эффективности не всегда легко трансформируются в клиническую релевантность. Значимым показателем клинической релевантности является процент пациентов,

отвечающих на фармакотерапию или дающих ремиссию (Montgomery and Moller, 2009). Что касается ответа на терапию, то различия между плацебо и антидепрессантом составляют примерно от 10 до 20 % (Storosum et al., 2001; Barbui et al., 2008; Melander et al., 2008; Leucht et al., 2012), что соответствует NNT (Number Needed to Treat) в 5–7 человек.

Более «старые» (необратимые) ингибиторы MAO (например, транилципромин, фенелзин, ниаламид) в настоящее время не считаются препаратами первого выбора при лечении депрессий (эти препараты не зарегистрированы в РФ и больше представляют исторический интерес – прим. ред.). Хотя их терапевтическая эффективность сопоставима с эффективностью трициклических антидепрессантов, их применение приводит к серьезному риску развития гипертонического криза с возможностью смертельного исхода или серотонинового синдрома, особенно у пациентов, употребляющих пищу, содержащую тирамин (например, выдержанные сыры, копченые мясные продукты, соевый соус или соевые добавки, соленую рыбу и красное вино (APA, 2000).

Таблица 3. Профили побочных эффектов антидепрессантов

Оригинальное название (в алфавитном порядке)	Симптомы							Специфические нежелательные эффекты	Летальность при передозировке
	антихолинергические	тошнота / желудочно-кишечные (расстройств)?	седация	бессонница / возбуждение	сексуальная дисфункция	ортостатическая гипотензия	набор веса		
Агомелатин	–	+	–	–	–	–	–	Риск поражения печени	Низкая
Аминептин	–	+	–	++	+	+	+	Риск злоупотреблений (амфетаминоподобный эффект)	Низкая
Амитриптилин	+++	–	+++	–	+	+++	+++	Изменения на ЭКГ, может понизить порог судорожной активности	Высокая
Амоксапин	+++	–	+	++	+	+	+	Гиперпролактинемия	Высокая
Бупропион	+	+	–	+	–	–	–		Низкая
Циталопрам	–	++	–	++	++	–	–		Низкая
Кломипрамин	+++	+	+	+	++	++	++	Изменения на ЭКГ, может понизить порог судорожной активности	Умеренная
Дезипрамин	+	–	–	++	+	+	+		Высокая
Дибензепин	+	–	–	++	+	+	+		Умеренная
Досулепин	++	–	++	–	+	+	+		Высокая
Дотиепин	+++	–	+++	–	+	+++	+++		Высокая
Доксепин	+++	–	+++	–	++	+++	++		Высокая
Дулоксетин	–	++	–	++	+	–	–		Низкая
Эсциталопрам	–	++	–	++	++	–	–		Низкая
Флуоксетин		++		+					Низкая
Флувоксамин	+	+++		+	+				Низкая

Оригинальное название (в алфавитном порядке)	Симптомы							Специфические нежелательные эффекты	Летальность при передозировке
	антихолинергические	тошнота / желудочно-кишечные (расстройств)?	седация	бессонница / возбуждение	сексуальная дисфункция	ортостатическая гипотензия	набор веса		
Имипрамин	++	–	+	++	+	++	++	Изменения на ЭКГ ³ , может понизить порог судорожной активности	Высокая
Изокарбоксазид	++	–	+	++	+	++	++	Гипертонический криз ⁵ , риск серотонинового синдрома	Высокая
Лофепрамин	+	–	+	++	+	+	+	Изменения на ЭКГ ³ , может понизить порог судорожной активности	Низкая
Мапротилин	++	–	++	–	+	++	++	Повышенный риск судорог	Высокая
Миансерин	+	–	++	–	–	+	+	Дискразия крови (редко)	Низкая
Милнаципран	–	++	–	++	++	–	–		Низкая
Миртазапин	–	–	++	–	–	+	++		Низкая
Моклобемид	+	+	–	+	–	–	–		Низкая
Нефазодон	+	+	++	–	–	+	+	Подавляющее действие на CYP3A ⁴	Низкая
Нортриптилин	+	–	+	+	+	+	+	Изменения на ЭКГ ³ , может понизить порог судорожной активности	Высокая
Пароксетин	+	++	–	++	++	–	+	Подавляющее действие на CYP2D ⁶	Низкая
Фенелзин	+	+	+	++	++	++	+	Гипертонический криз ⁵ , риск серотонинового синдрома ⁶	Высокая
Протриптилин	+++	–	+	++	+	++	+	Изменения на ЭКГ ³ , может понизить порог судорожной активности	Высокая
Ребоксетин	–	+	–	++	+	++	–		Низкая
Сертралин	–	++	–	++	++	–	–		Низкая
Сетиптилин	+	–	++	–	+	+	+		Умеренная
Тианептин	+	+	–	+	–	–	–	Изменения на ЭКГ ³ , может понизить порог судорожной активности ⁶	Низкая
Транилципрамин	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Гипертонический криз, риск серотонинового синдрома	Высокая
Тразодон	+	+	–	+	–	–	–	Приапизм	Низкая
Тримипрамин	++	–	+++	–	+	++	++	Изменения на ЭКГ ³ , может понизить порог судорожной активности	Высокая
Венлафаксин	–	++	–	++	++	–	–	Гипертензия	Низкая
Вилоксазин	–	+	–	++	–	–	–		Низкая

Категории тяжести побочных эффектов: +++ (высокая/сильная), ++ (умеренная), + (низкая/ легкая), – (очень низкая/ отсутствуют).

¹ Данные профили побочных эффектов антидепрессантов не являются полными и приводятся для грубого сравнения. Более подробную информацию о препаратах, потенциальных угрозах и взаимодействиях смотрите в учебниках / обзорах (напр. Benkert and Hippus 2005; Bezchlibnyk-Butler and Jeffries 1996; Kent 2000); основные данные или полная информация о назначении имеется в листовке, вложенной в упаковку препарата.

² Речь идет о симптомах, обычно вызываемых блокадой мускариновых рецепторов, вкл. сухость во рту, потливость, нечеткое зрение, запоры и задержка мочеиспускания.

³ Нарушения (задержка) проводимости.

⁴ Показано только клинически релевантное ингибиторное воздействие на печеночные ферменты CYP450; более подробно см. Brøsen (1998) и Kent (2000).

⁵ Повышенный риск при употреблении еды с высоким содержанием тирамина, а также препаратов-симпатомиметиков.

⁶ В сочетании с серотонинергическими препаратами. Продолжение таблицы 3

2.2.2. Сравнительная терапевтическая эффективность и переносимость

Многие антидепрессанты не различаются между собой по терапевтической эффективности, но показывают разные профили побочных эффектов (табл. 3) (Hotopf et al., 1997). Обратимый селективный ингибитор MAO-A моклобемид оказался чуть менее эффективен, чем необратимые ингибиторы MAO, но при этом лучше переносился (Lotufo-Neto et al., 1999). В плацебо-контролируемом исследовании (Versiani et al., 1989) моклобемид показал такую же терапевтическую эффективность, как имипрамин. Что касается эффективности и переносимости по новым поколениям антидепрессантов, то прямой и опосредованный сравнительный мета-анализ, выполненный Cipriani et al. (2009) на основе 117 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с общим количеством пациентов 25,928 человек, показал, что миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин были достоверно более эффективны, чем дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и ребоксетин. ИОЗН ребоксетин оказался достоверно наименее эффективным по сравнению со всеми другими протестированными антидепрессантами (Cipriani et al., 2009).

В целом клинически достоверных различий в терапевтической эффективности (efficacy) и общей пользе с учетом переносимости, удобства применения и пр. (effectiveness) между трициклическими антидепрессантами и СИОЗС не выявлено (Anderson et al., 2000; APA, 2000; Bech et al., 2000; Geddes et al., 2001; Cipriani et al., 2005). Один из мета-анализов показал, что ТЦА могут быть несколько эффективнее СИОЗС у госпитализированных пациентов и при тяжелой депрессии (Anderson et al., 2000; APA, 2000; см. также Danish University Antidepressant Group, 1986, 1990). Вместе с тем другой мета-анализ на материале меньшего количества РКИ, использующий иную методологию, показал, что преимущества ТЦА перед СИОЗС не достигали уровня статистической достоверности (Geddes et al., 2001). Не обнаружено достоверных отличий и при сравнении эффективности миртазапина и ТЦА (Watanabe et al., 2008).

Что касается побочных эффектов, то они существенно различаются между классами антидепрессантов и до некоторой степени между отдельными препаратами. В целом СИОЗС переносятся лучше ТЦА, и у них ниже показатель прерывания терапии (Simon et al., 1996; АНСРР, 1999; Anderson et al., 2000; Bech et al., 2000; Peretti et al., 2000; см. также обзор Vaswani et al., 2003), прежде всего за счет более антихолинергических и кардиотоксических побочных эффектов (Mace and Taylor, 2000; Peretti et al., 2000; Ray et al., 2004). Эти различия важно учитывать при подборе терапии у больных с сопутствующей соматической патологией. Например, для пациентов с ишемической болезнью сердца предпочтительнее препараты, не понижающие кровяное давление или не связанные с изменениями сердечной проводимости (например, бупропион, СИОЗС). Среди трициклических меньшим количеством побоч-

ных эффектов отличаются вторичные амины (например, дезипрамин, нортриптилин) по сравнению с третичными аминами (например, амитриптилин, имипрамин).

Наиболее частыми побочными эффектами ТЦА и тетрациклических являются: антихолинергические/антимускаринергические эффекты (сухость во рту, запоры, нечеткое зрение, задержка мочеиспускания и тахикардия); сердечно-сосудистые (альфа-адренергическая блокада, ортостатическая гипотензия, брадиаритмия, тахикардия; антигистаминергические (седация, набор веса) и неврологические (легкие миоклонические припадки при передозировке, делирий у пожилых пациентов). Эти препараты не следует использовать у пациентов с умеренными или тяжелыми сердечно-сосудистыми расстройствами (Shores et al., 1998), узкоугольной глаукомой, гипертрофией простаты, когнитивным снижением, судорожными припадками или делирием.

Наиболее частыми побочными эффектами СИОЗС являются: желудочно-кишечные (тошнота, рвота и диарея), активация (усиление беспокойства, возбуждение, нарушения сна), сексуальная дисфункция (потеря эректильной или эякуляторной функции у мужчин, отсутствие либидо и аноргазмия у обоих полов) и неврологические (усиление мигреней и головных болей напряжения). СИОЗС могут менять функцию тромбоцитов, особенно в сочетании с другими веществами, воздействующими на функцию тромбоцитов. Соответственно, рекомендуется осуществлять мониторинг клинических признаков и времени свертывания крови. Помимо этого СИОЗС могут нарушать секрецию антидиуретического гормона (гипонатриемия). И, наконец, применение некоторых СИОЗС высоких дозах было связано с удлинением интервала QT (например, циталопрам, эсциталопрам).

Применение СИОЗС противопоказано в сочетании, а также незадолго до начала или вскоре после окончания использования ингибиторов MAO. Это обусловлено риском развития серотонинового синдрома. Наиболее распространенными клиническими проявлениями серотонинового синдрома являются изменения психического состояния, беспокойство, миоклонические подергивания, гиперрефлексия, озноб, боли в животе, диарея и тремор (Sternbach, 1991; Finfgeld, 2004). Чаще всего серотониновый синдром является результатом взаимодействия необратимых ингибиторов MAO с СИОЗС, но он встречается и при взаимодействии с другими серотонинергическими препаратами (например, кломипрамином, L-триптофаном, фенфлурамином, бупропионом, венлафаксином, милнаципраном, нефадозоном, тразодоном и в редких случаях – с литием).

Побочные эффекты при применении некоторых СИОЗС (венлафаксин и дулоксетин) встречаются чаще, чем СИОЗС (эсциталопрам и сертралин), и это чревато самостоятельным прекращением приема лекарств, тогда как с милнаципраном такого не происходит (Cipriani et al., 2009). При лечении СИОЗС следует осуществлять мониторинг кровяного давления на предмет его возможного повышения.

Миртазапин не дает таких уровней отказа от фармакотерапии, как СИОЗС. Он может вызывать набор

веса и седацию, но тошнота и сексуальная дисфункция встречались при его применении не столь часто (Watanabe et al., 2011).

При применении агомелатина необходимо учитывать повышенный риск поражения печени (вплоть до 10-кратного повышения уровня трансаминаз, некоторых случаев печеночной недостаточности, гепатита, желтушности). В начале терапии и при увеличении дозы обязателен регулярный мониторинг печеночных ферментов.

Антидепрессанты различаются в части их влияния на сексуальную сферу человека (Ferguson, 2001; Montejo et al., 2001; Montgomery et al., 2002; Damsa et al., 2004). ТЦА, СИОЗС и венлафаксин имеют больше шансов вызвать сексуальную дисфункцию, чем дулоксетин и ребоксетин (Werneke et al., 2006), мirtазапин – меньше, чем СИОЗС (Watanabe et al., 2011), бупропион – меньше, чем флуоксетин, пароксетин, сертралин и эсциталопрам (Gartlehner et al., 2007). Для агомелатина показатель побочных эффектов в сексуальной сфере не отличается от плацебо (Dolder et al., 2008).

Использование антидепрессантов при легких, умеренных и тяжелых депрессиях

В современных международных клинических рекомендациях (NICE, 2009; CANMAT, 2009; DGPPN et al., 2009; APA, 2010) и в других доказательных данных, полученных на основе систематических исследований литературы, существует достаточное единство мнений по поводу использования антидепрессантов и о предпочитаемых классах препаратов для лечения умеренных и тяжелых депрессий.

Препаратами первого ряда большей частью считаются СИОЗС, далее следуют мirtазапин, СИОЗСиН и тетрациклики, бупропион, тианептин и агомелатин. ТЦА обычно рассматриваются как препараты второго выбора. Что касается ингибиторов MAO, то в этом вопросе меньше согласия, но препаратом первого выбора нередко считается моклобемид, а другие ингибиторы MAO рассматриваются как препараты второго и третьего ряда. Их главным образом рассматривают как вариант фармакотерапии в лечении резистентных депрессий (см. разд. 2.9).

Больше всего расхождений между разными клиническими рекомендациями и разными врачами существует по вопросу о том, когда использовать антидепрессанты при легкой депрессии. С учетом анализа пользы и рисков фармакотерапии по сравнению с доказанной пользой применения различных вариантов психотерапии (например, когнитивно-поведенческая терапия, межличностная психотерапия), эти подходы представляются адекватными, равно как психообразование или даже «внимательное ожидание» (на протяжении примерно двух недель в сочетании с общей психологической поддержкой). Подход может измениться, если у пациента в анамнезе есть умеренные или тяжелые депрессии, если у него в течение длительного времени (минимум 2 года) отмечались начальные проявления субпороговых депрессивных симптомов, либо сами субпороговые депрессивные симптомы,

либо у него была легкая депрессия, не поддающаяся воздействию иных интервенций (см. DGPPN et al., 2009; NICE, 2009; APA, 2010; Baghai et al., 2011).

Рекомендация ВФОБП:

При *легких* депрессивных эпизодах альтернативой антидепрессантам в лечении являются психообразование или психотерапии, доказавшие свою эффективность при умеренной или тяжелой депрессии.

В случае использования лекарственных препаратов (по желанию/выбору пациента, при его положительном опыте ответа на медикаментозную терапию в прошлом, при умеренных или тяжелых эпизодах в прошлом¹ или при отсутствии ответа на первичную нефармакологическую интервенцию), препаратами первого выбора являются СИОЗС и другие «новые антидепрессанты» (за исключением ребоксетина)².

Для умеренных депрессивных эпизодов препаратами первого выбора являются СИОЗС и другие «новые антидепрессанты» (за исключением ребоксетина)³.

Уровень доказательности А
Категория доказательств общей эффективности – 1

Что касается вопроса о том, должна ли начальная терапия быть монотерапией или комбинированной терапией, то на этот счет не так давно опубликован мета-анализ на основе пяти небольших исследований, завершенных до августа 2010. В этом анализе показано, что сочетание СИОЗС с мirtазапином и СИОЗС с ТЦА терапевтически более эффективны, чем СИОЗС в чистом виде, – при отсутствии различий в прекращении терапии по причине нежелательных побочных эффектов (Lopes et al., 2012; с учетом ограничений в связи с общим количеством случаев и гетерогенностью использованных антидепрессантов). Противоположный результат получен по итогам слепого контролируемого исследования CO-MED (Combining Medications to Enhance Depression Outcomes, Rush et al., 2011), которое не выявило превосходства комбинированной фармакотерапии (бупропион + эсциталопрам или венлафаксин + мirtазапин) над монотерапией (эсциталопрам) и к тому же обнаружило повышение числа нежелательных побочных эффектов сочетания венлафаксин + мirtазапин. В то же время в другом исследовании комбинированная терапия с применением мirtазапина, флуоксетина, венлафаксина и бупропиона была явно эффективнее монотерапии с использованием флуоксетина (Bluer et al., 2010).

¹ S3 Guideline DGPPN et al. (2009).

² Как монотерапия или в сочетании с психотерапией.

³ И, если требуется, ЭСТ или ингибиторы MAO.

2.2.3. Специфические клинические характеристики, влияющие на план лечения

Степень положительного эффекта адекватной терапии возрастает с усилением тяжести депрессии (Kirsch et al.; Fournier et al., 2010). При легких депрессивных эпизодах альтернативой антидепрессантам являются психообразование, психологическая поддержка и тренинг в части разрешения проблем. С усилением тяжести депрессии на первое место все больше и больше выдвигаются антидепрессанты. Существуют некоторые указания на то, что разные подтипы большой депрессии по-разному отвечают на различные классы антидепрессантов.

2.2.3.1. БДР с меланхолическими чертами и госпитализация

Меланхолические черты – это потеря способности получать удовольствие от большей части или всех видов деятельности и/или отсутствие улучшения настроения на обычно вызывающие положительный ответ стимулы, раннее утреннее пробуждение, ухудшение настроения по утрам, значительная потеря веса, психомоторная заторможенность/возбуждение и отчетливо депрессивное качество настроения, отличное от реакции горя. Большинство пациентов, соответствующих критериям DSM-IV для меланхолического подтипа (melancholic subtype), также отличаются высокой тяжестью расстройства, тогда как не все пациенты с «тяжелой депрессией» имеют меланхолические черты. Меланхолические черты также часто присутствуют у госпитализированных пациентов. По данным мета-анализа, результаты которого могут и не отражать клиническую реальность, пароксетин (Tignol et al., 1992), венлафаксин (Entsuah et al., 1995) и моклобемид (Angst and Stabl, 1992) у пациентов с меланхолической депрессией эффективнее плацебо и не уступают по эффективности ТЦА. В датских исследованиях показатели ремиссии у госпитализированных депрессивных пациентов, большинство из которых были с меланхолическими чертами, оказались достоверно выше у пациентов, получавших кломипрамин, по сравнению с пациентами, получавшими пароксетин, циталопрам и моклобемид (Danish University Antidepressant Group, 1986, 1993, 1999). Существуют некоторые свидетельства того, что amitриптилин и кломипрамин, а также венлафаксин могут быть эффективнее СИОЗС при лечении пациентов с тяжелой меланхолической депрессией (Perry, 1996; Anderson, 2001).

2.2.3.2. Психотическая депрессия

БДР может быть сопровождаться бредом и/или галлюцинациями. Пациенты с психотической депрессией заметно лучше реагируют на комбинированную терапию антидепрессантом с антипсихотиком, чем на терапию с использованием лишь одного из упомянутых компонентов (Spiker et al., 1985; Rothschild et al., 1993; Bruijn et al., 2001; Thase, 2002; Rothschild, 2003; Shelton, 2003; Klein et al. 2004; Kunzel et al., 2009; Wijkstra et al., 2010). То же относится к венлафаксину по сравнению с сочетанием венлафаксина плюс кветиапина (Wijkstra et al., 2010).

Рекомендация ВФОБП:

Для пациентов с психотической депрессией в начале терапии рекомендуется сочетание антидепрессанта с антипсихотиком.
Уровень доказательности В
Категория доказательств общей эффективности – 3

В мета-анализе на основе двух исследований (Spiker et al., 1985; Mulsant et al., 2001) сочетание трициклического антидепрессанта с классическим антипсихотиком оказалось эффективнее монотерапии ТЦА, хотя отличия не достигали уровня статистической достоверности (OR 1,44 [95 % CI 0,86–2,41], Wijkstra et al., 2006).

Из-за более низкого риска экстрапирамидных симптомов атипичные антипсихотики подчас оказываются предпочтительнее классических антипсихотиков (Ostroff and Nelson, 1999; Corya et al., 2003; Barbee et al., 2004; Masand, 2004). В то же время следует учитывать повышенный риск развития метаболического синдрома.

Контролируемых сравнительных исследований антипсихотических препаратов нового и старого поколений при психотической депрессии не проводилось. Недавно выполненный мета-анализ 519 клинических случаев (Farahani and Correll, 2012) показал, что сочетание антидепрессанта-антипсихотик было более эффективно, чем монотерапия антидепрессантами или антипсихотиками при купирующей терапии психотической депрессии.

2.2.3.3. БДР с атипичными чертами

К атипичным чертам депрессии относятся улучшения настроения в ответ на какие-то события, гиперсомния, набор веса, выраженная утомляемость, «свинцовый паралич» конечностей и чувствительность к неприятию как личностная черта. Существуют убедительные свидетельства того, что именно депрессивным пациентам с атипичными чертами лучше помогают необратимые ингибиторы MAO (Quitkin et al., 1991; Nierenberg et al., 1998). По данным мета-анализа, у амбулаторных пациентов с атипичной депрессией фенелзин и транилципромин оказываются эффективнее имипрамина (Thase et al., 1995). Вместе с тем явно не хватает сравнительных исследований эффективности с использованием более новых антидепрессантов, включая СИОЗС, которые являются препаратами первого выбора при «типичной» депрессии.

2.2.3.4. Суицидальная депрессия

При БДР существует значительный риск суицида. Следовательно, при первом посещении необходимо оценить индивидуальный суицидальный риск пациента и потом регулярно пересматривать его в ходе терапии. В случаях резко повышенной суицидальности обязательным является стационарное лечение. Насторожить врача в плане потенциально повышенного риска суицида должны следующие факторы:

наличие аффективного расстройства, недостаточная способность управлять своими импульсами, отчаяние и безнадежность, возраст и пол (мужчины в возрасте между 20 и 30 годами, старше 50, и особенно очень пожилые мужчины; женщины в возрасте между 40 и 60 годами), наличие в анамнезе суицидальной попытки, наличие у родственников случаев суицидального поведения, наличие у родственников случаев аффективного расстройства с ранним началом, злоупотребление психоактивными веществами (особенно алкоголем), семейное положение (в браке не состоит, разведен(а) или вдовец/вдова), внезапное изменение социально-экономического статуса (потеря работы, финансовые проблемы, нежелательный выход на пенсию) и отсутствие психологической поддержки (Blumenthal, 1990; Appleby, 1992; Nordstrom et al., 1995a, b; Angst et al., 1999; Bostwick and Pankratz, 2000; Moller, 2003). Сочетание этих факторов может усилить суицидальный риск.

Каких-то специфических, быстрого действия «антисуицидальных» препаратов не существует. Добавление к терапии бензодиазепинов (Furukawa et al., 2001) может улучшить краткосрочный контроль в отношении суицидальных актов. Литий оказался эффективен в предотвращении суицидальных попыток и завершенных суицидов при применении с целью профилактики рецидивов (см. часть 2 настоящих рекомендаций); в то же время пока неизвестно, обладает ли литий дополнительным быстрым антисуицидальным эффектом.

Во всех клинических рекомендациях ЭСТ рассматриваются как препараты первого выбора для пациентов с высоким риском суицида. Следует принимать во внимание токсичность антидепрессантов, а также других препаратов в ситуации передозировки и в случае необходимости ограничивать количество препарата, имеющегося одновременно в распоряжении пациента. В начале антидепрессивной терапии суицидальных пациентов или лиц в возрасте моложе 25 лет (в связи с потенциально повышенной распространенностью суицидальности на ранних стадиях терапии антидепрессантами в этой группе, Stone et al., 2009), в следующий раз пациента следует осмотреть через неделю, и далее наблюдать его достаточно часто, до тех пор пока риск суицида не потеряет клиническую актуальность (NICE, 2009). Что касается токсичности антидепрессантов в случае передозировки, то Hawton et al. (2010) обнаружили более высокую смертность при применении венлафаксина и миртазапина по сравнению с СИОЗС, но она все равно была намного ниже, чем при применении ТЦА. Среди СИОЗС, которые в целом дают сравнительно низкую смертность при передозировке, наиболее токсичным препаратом является циталопрам (Hawton et al., 2010).

Пациентам с высоким суицидальным риском дополнительно рекомендуется проведение психотерапии, краткосрочной целью которой является выстраивание интенсивного контакта с пациентом и обеспечение активной и быстрой психологической поддержки, направленной на облегчение состояния до завершения кризиса. Стабильные и надежные терапевтические отношения между врачом и пациентом сами по себе являются защитой от суицида.

Рекомендация ВФОБП:

При наличии у пациента суицидальных мыслей или намерений необходимы внимательное наблюдение и специализированная терапия; рекомендуется госпитализация, в том числе при необходимости и без согласия пациента. Показана неотложная и интенсивная помощь, предполагающая интенсивную фармакотерапию и психотерапию, ориентированную на факторы психосоциальной поддержки.

Основание: клинический консенсус.

Рекомендация ВФОБП:

Для пациентов с тяжелой депрессией и риском передозировки лекарственных препаратов рекомендуется прописывать пациенту ограниченное количество (например, на неделю) потенциально опасных антидепрессантов (например, ТЦА или необратимые ингибиторы МАО) и выбирать относительно безопасный антидепрессант на случай приема избыточной дозы.

Основание: клинический консенсус.

Эпидемиологические исследования отмечают в последние десятилетия снижение частоты суицидов и увеличение числа назначений антидепрессантов (Sartorius et al., 2007). В то же время продолжается дискуссия о том, не повышают ли определенные или все антидепрессанты риск суицидального поведения. В данном контексте может быть велика роль некоторых особых клинических состояний, напр., коморбидных личностных расстройств и неадекватного лечения биполярной депрессии (особенно смешанных депрессивных состояний).

Существуют некоторые данные, что терапия с использованием СИОЗС (а возможно, и других классов антидепрессантов) может повышать риск суицидальности (в частности, суицидальных попыток) у некоторых пациентов (Moller, 2006). Этот риск может быть особенно выражен в начале терапии (Jick et al., 2004). В то же время Simon et al. (2006) показали, что самый высокий риск суицида приходится на месяц, предшествующий началу приема антидепрессанта; риск быстро снижается в первую неделю терапии и дальше продолжает стабильно падать в ходе лечения (данные компьютеризированных записей о 65 000 пациентов с депрессией). Khan et al. сравнили частоту суицидов и суицидальных попыток на фоне приема ряда новых антидепрессантов и не обнаружили статистически значимых расхождений с плацебо (Khan et al., 2000). В недавно выполненном очень многостороннем мета-анализе данных исследований, представленных в американскую службу контроля за качеством продуктов и лекарственных препаратов FDA, Stone et al. (2009) подтвердили этот результат с отношением шансов (OR) 1,12 (95 % CI 0,79–1,58) для суицидального поведения на терапии антидепрессантами, по сравнению с плацебо, т. е. показали отсутствие достоверных отличий.

Вместе с тем изначальная обеспокоенность привела к появлению официальных предупреждений (например, со стороны FDA, 2005), особенно в отношении использования антидепрессантов в детской и подростковой практике. Эффективность большинства антидепрессантов для этой возрастной группы не была продемонстрирована, а мета-анализ обнаружил у детей и подростков увеличение суицидальных мыслей и попыток (но не законченных суицидов) (FDA, 2004).

С всесторонней дискуссией по данной теме можно ознакомиться в Заявлении о позиции Европейской психиатрической ассоциации (Position Statement of the EPA) о ценности антидепрессантов в лечении униполярной депрессии (Moller et al., 2012). Также имеет смысл ознакомиться с современными рекомендациями EPA по лечению и профилактике суицидов (Moller et al., 2008; Seemuller et al., 2009; Wasserman et al., 2012).

Рекомендация ВФОБП:

При принятии медицинских решений следует тщательно взвешивать потенциальные риски и пользу при применении антидепрессантов. В начале антидепрессивной терапии рекомендуется учитывать индивидуальный анамнез пациента, включая факторы риска суицидального поведения, и обеспечивать внимательное наблюдение за пациентом (например, еженедельные осмотры в первые недели терапии).

Основание: клинический консенсус.

Информацию о рекомендациях по лечению БДР с психотическими чертами (бредовая депрессия) см. разд. 2.2.3.2; по лечению БДР с сезонными паттернами – разд. 2.6 (световая терапия); по лечению БДР с тревожными чертами («тревожная» депрессия) – разд. 4.1.1.

2.2.4. Оценка эффективности начала лечения

Судить об эффективности терапии антидепрессантом можно по динамике симптоматики по специальным шкалам (например, Hamilton Rating Scale for Depression – HRSD; Hamilton, 1960, версия Bech et al. (1981) из шести пунктов; Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS; Montgomery and Asberg, 1979; Rush and Kupfer, 2001; Bech and Rafaelsen, 1980). Их можно дополнить показателями опросников, заполняемых самим пациентом (например, Beck Depression Inventory – BDI; Beck et al., 1961), модуль из девяти пунктов Patient Health Questionnaire (PHQ-9); Spitzer et al., 1999), Major Depression Inventory (MDI; Bech et al., 2001; Olson et al., 2003).

Рекомендуются следующие пороговые критерии ответа на лечение:

- отсутствие ответа: ≤ 25 % снижения тяжести симптомов по сравнению с базовыми показателями;
- частичный ответ: 26–49 % снижения тяжести симптомов по сравнению с базовыми показателями;
- ответ: ≥ 50 % снижения тяжести симптомов по сравнению с базовыми показателями;

• ответ с резидуальными симптомами: частичная ремиссия;

• ремиссия: отсутствие симптомов или наличие единичных симптомов малой тяжести по результатам показаний шкал (например, ≤ 7 баллов по шкале HRSD и ≤ 10 баллов по шкале MADRS) и улучшение психосоциального и профессионального функционирования.

В последние полвека господствовало мнение, что ответ на антидепрессанты обычно появляется с задержкой (лагом) в несколько недель. Эта точка зрения основывается главным образом на двух моментах: во-первых, контролируемые клинические исследования с целью получить свидетельства эффективности антидепрессанта обычно сравнивали активный препарат с плацебо. При сравнении средних показателей оценочных шкал, используемых в качестве меры депрессивной симптоматики, достоверные отличия между активным лечением и плацебо обычно обнаруживались не ранее 2–4 недель терапии. Этот временной лаг до достижения уровня статистического разделения между препаратом и плацебо долгое время интерпретировали как отложенное начало действия антидепрессантов, не учитывая, что плацебо тоже нередко вызывает значительное улучшение при депрессии в начале лечения. Во-вторых, анализ паттернов развития эффекта терапии (Quitkin et al., 1984, 1987) указывает на то, что «подлинный» ответ на препарат происходит главным образом на 3–4 неделях лечения, а ответ в первые две недели является нестабильным и обусловлен плацебо-эффектом.

В противовес идее об отложенном начале действия антидепрессантов существует значительный массив данных многочисленных ретроспективных исследований, а также ex post анализ проспективных исследований на материале обследования более 33 000 пациентов, которых лечили антидепрессантами практически всех групп, и этот массив убедительно показывает, что действительный ответ на препарат может наблюдаться уже в первые 14 дней фармакотерапии (Nierenberg et al., 2000; Szegedi et al., 2003; Katz et al., 2004; Posternak and Zimmerman, 2005; Papakostas et al., 2006; Taylor et al., 2006; Stassen et al. 2007; Henkel et al., 2009; Hennings et al., 2009; Szegedi et al., 2009; Tadic et al., 2010b; Uher et al., 2010). Более того, облегчение депрессивных симптомов на раннем этапе терапии оказалось хорошим прогностическим фактором положительного исхода лечения в целом. В серии исследований Stassen с коллегами проанализировали индивидуальное время ответа у депрессивных пациентов, получавших разные антидепрессанты (см. Stassen et al., 2007). Направленное на выявление модели исследование с применением инструмента HAMD-17 в первую неделю возможного вмешательства плацебо-эффекта показало, что наблюдаемые колебания находились в пределах 15 % базового показателя. Впоследствии начало улучшения (что означает в модели начало действия) определено как 20 %-ное снижение от базового показателя. Этот порог соответствует клинической практике, в которой клинически релевантным считается снижение показателя HAMD-17 на четыре пункта (20 % для показателя 20

по HAMD-17). Результаты анализа, выполненного этими авторами, также показали, что пациенты с подобным улучшением в первые две недели применения антидепрессантов (раннее улучшение) также отличаются значительно лучшим уровнем ответа на терапию в конечной точке исследования. Мета-анализ в выборке из 2 848 пациентов с БДР подтвердил эти данные, показав, что у пациентов, продемонстрировавших раннее улучшение, значительно выше вероятность стать респондерами, чем у пациентов без такого улучшения (обобщенный OR = 9,25, 95 % – CI = 7,79–10,98). Szegedi et al. (2003) в РКИ изучили раннее улучшение при применении миртазапина и пароксетина у пациентов с БДР. Улучшение (снижение показателя HAMD-17 \geq 20 %) произошло у большинства пациентов в первые 2 недели лечения, и это улучшение было высокочувствительным предиктором последующего стабильного ответа (снижение в четвертую неделю и далее показателя HAMD-17 \geq 50 %) и стабильной ремиссии (показатель HAMD-17 в четвертую неделю терапии и далее \leq 7 баллов) для обоих препаратов. Менее 10 % пациентов, не показавших улучшения после первых двух недель терапии, стали стабильными респондерами или вышли в ремиссию после 6-недельного курса. Позднее Szegedi et al. (2009) провели анализ данных 41 РКИ, включавшим в общей сложности 6 562 пациента с БДР, которые получали миртазапин, различные СИОЗС, трициклики, венлафаксин или плацебо. И вновь раннее улучшение с высокой степенью чувствительности указывало на стабильный ответ и стабильную ремиссию (соответственно $>$ 80 и 87 %). Среди пациентов, не показавших улучшения в первые две недели терапии, соответственно только 11 и 4,1 % стали стабильными респондерами или вышли в стабильную ремиссию. Недавно эти результаты, полученные при повторном анализе данных РКИ, были подтверждены в больших когортах натуралистических исследований (Henkel et al., 2009; Hennings et al., 2009), а также у пациентов с легкими эпизодами или малыми депрессиями (Tadic et al., 2010b). Согласно рекомендациям британского Национального института здоровья и клинического отличия (NICE), разумным периодом для пересмотра терапии является 3–4-я неделя при среднем периоде оценки 8 недель и при негативной предиктивной ценности менее 20 % улучшения, что прогнозирует отсутствие ответа через 8 недель терапии (NICE, 2009).

В связи с новыми данными о том, что раннее улучшение является высокосignificantным предиктором последующего терапевтического исхода, появилась гипотеза о том, что эффективное лечение антидепрессантами запускает и поддерживает биологический механизм, необходимый для выздоровления (Stassen et al., 2007). Высказано предположение, что у пациентов с аффективными расстройствами есть некий биологический компонент, похожий на «жизнестойкость» (resilience), который в значительной мере контролирует выздоровление при депрессии. Складывается впечатление, что однажды запущенное выздоровление идет по стандартному пути, независимо от фармакологических различий между триггерами (антидепрессантами). Следовательно,

у подавляющего большинства пациентов с благоприятным исходом депрессивной фазы признаки улучшения развиваются уже в первые 2 недели лечения. И наоборот, отсутствие улучшения после двух недель фармакотерапии предположительно говорит о том, что избранный врачом антидепрессант не запустил тот самый компонент «жизнестойкости», и маловероятно, что он это сделает. Исходя из результатов ретроспективного анализа, ведущие эксперты в данной области настойчиво рекомендуют проводить на ранней стадии лечения строгую оценку симптомов – это необходимо для принятия правильных клинических решений.

В открытом РКИ Nakajima et al. (2011) проспективно сравнивали исход 8-недельной терапии у пациентов, не показавших раннего улучшения и затем переключившихся на другой препарат, с пациентами, продолжавшими принимать изначально назначенный антидепрессант. При отсутствии улучшения на раннем этапе терапии (снижение по MADRS $<$ 20 % во вторую неделю) сертралином в дозе 50 мг/сут их по случайному принципу разбили на две группы: одна продолжала принимать сертралин в дозе 50–100 мг/сут, а другая перешла на пароксетин в дозе 20–40 мг/сут. Из 132 пациентов раннего улучшения не показали 41 человек (31 %). Группа, переключившаяся на другой препарат ($n = 20$), показала достоверно более высокие уровни ответа и ремиссий, по сравнению с группой ($n = 21$), продолжавшей принимать тот же препарат (соответственно 75 против 19 % и 60 против 14 %). Эти, пока предварительные, результаты могут указывать на то, что пациентам с БДР, не показывающим раннего улучшения на первый назначенный антидепрессант после двух недель его применения, идет на пользу немедленный переход на другой антидепрессант; это лучше продолжения приема изначального препарата, хотя при этом нельзя исключать плацебо-эффект. Чтобы сформулировать четкие рекомендации об изменениях в терапии уже после двух недель лечения, нужны дальнейшие проспективные исследования, посвященные стратегиям ранних изменений в лекарственной терапии. Пока же, за недостаточностью консолидированных данных, вопрос о прекращении применения антидепрессанта решается врачом совместно с пациентом. Слишком частые, как и слишком ранние изменения стратегии лечения могут привести к ложным заключениям, например, о неэффективности препарата, и понизить мотивацию пациента. Случается и противоположный негативный вариант: продолжение в течение длительного времени использования препарата без какого-либо эффекта может привести к ненужному затягиванию страданий пациента и продолжительности эпизода.

2.2.5. Повторная диагностическая оценка и оптимизация антидепрессивной терапии

Прежде чем рассматривать вопрос о смене стратегии лечения, следует для начала повторно оценить диагноз и проверить соблюдение пациентом режима приема лекарств в текущей терапии. Может потребоваться также принять во внимание фармакокинетические факторы, которые влияют на уровни

антидепрессантов в плазме крови. При наличии соответствующей возможности, в оценке адекватности дозы и необходимости ее адаптации могут помочь уровни в плазме крови трицикликов и некоторых (но не всех) «более новых» антидепрессантов (см. ниже и табл. 2) (Hiemke et al., 2011). Физикальный осмотр больного и лабораторные исследования помогут не пропустить сопутствующие общие медицинские состояния, плохо контролируемую боль, непсихиатрическую фармакотерапию или скрытое злоупотребление психоактивными веществами, которые могут лежать в основе депрессивного эпизода или быть связаны с ним. В качестве возможной причины отсутствия ответа на лечение необходимо учесть воздействие стойких психосоциальных стрессовых факторов. Рекомендуется также повторно проверить адекватность назначенной дозы препарата. Нередко терапию можно оптимизировать путем увеличения дозы антидепрессанта. Такая стратегия особенно полезна в отношении больных, получающих ТЦА или венлафаксин, но она менее очевидна для пациентов, принимающих СИОЗС (Baker et al., 2003; Adli et al., 2005). Исследования SPECT Ruhe et al. (2009) показали, что стандартная доза пароксетина 20 мг/сут вызывает блокаду 80 % белков-переносчиков серотонина и почти полное подавление механизма обратного захвата нейротрансмиттера. В контрольной группе высокие дозы пароксетина (в среднем 46,7 мг/сут) не приводили к увлечению блокады транспортера серотонина. Возможно, это объясняет, почему повышение дозы СИОЗС не является эффективным решением. Обзор на эту тему можно прочитать у Adli et al. (2005).

Рекомендация ВФОБП:

В случае неадекватного ответа при применении антидепрессанта рекомендуется вначале оценить степень соблюдения режима приема препарата в текущей терапии.

Основание: клинический консенсус.

2.2.6. Мониторинг фармакотерапии

Мониторинг фармакотерапии, или терапевтический мониторинг, означает измерение концентрации препарата в плазме крови с целью проверить, находится ли концентрация выше, ниже или в пределах оптимального терапевтического диапазона. Другими показателями для терапевтического мониторинга являются определение абсорбции препарата и проверка приверженности пациента к терапии, а также выявление пациентов с быстрым и медленным метаболизмом (см. ниже). Терапевтический мониторинг является важным инструментом оценки клинического ответа (особенно на некоторые ТЦА; терапевтический диапазон см. табл. 2; Perry et al., 1994; Hiemke et al., 2011), токсических эффектов и отслеживания нежелательных взаимодействий между лекарственными препаратами. Так, в частности, терапевтический мониторинг может выявить подгруппу пациентов с риском повышенных уровней

ТЦА в плазме, что подразумевает потенциальную опасность токсичности для ЦНС и сердечно-сосудистой системы (Preskorn and Fast, 1991; Perry et al., 1994; Brosen, 1996).

В отличие от некоторых ТЦА для СИОЗС в целом нет четкой взаимосвязи между клинической эффективностью и концентрацией препарата в плазме, равно как нет порога токсической концентрации (см. также Adli et al., 2005). Данные последних лет по циталопраму не показывают достоверного повышения его эффективности при депрессии при уровнях в плазме минимум 50 мг/мл по сравнению с более низкими концентрациями препарата в крови. У пожилых пациентов мониторинг СИОЗС может влиять на изменение клинической дозы и таким образом способствовать снижению затрат на препараты (Lundmark et al., 2000). Помимо этого следует учитывать, что депрессия является значительным фактором риска для несоблюдения режима лечения прочих медицинских состояний (DiMatteo et al., 2000). Таким образом, терапевтический мониторинг может оказаться полезным при несоблюдении режима приема лекарств или в случаях отсутствия эффекта или токсических проявлений на фоне использования клинических доз (Rasmussen and Brosen, 2000).

2.2.7. Фармакокинетика и фармакогенетика антидепрессантов

У пациентов, получающих одинаковую дозу антидепрессантов, концентрация препарата в плазме крови может заметно различаться. Большинство антидепрессантов и антипсихотиков метаболизируются полиморфной цитохромной системой P450. Это большая группа близких изоферментов, расположенных главным образом в печени. Из обнаруженных на настоящее время более 50 изоферментов человека наиболее важными с точки зрения ускорения биотрансформации психотропных препаратов являются цитохром P4501A2 (CYP1A2), CYP2C, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. При этом CYP2D6 – основной фермент, обеспечивающий метаболизм более 30 препаратов, используемых в клинической практике, включая все ТЦА, некоторые нейролептики, опиаты, бета-блокаторы, антиаритмические средства и большинство СИОЗС (Brosen, 1998).

У людей с «замедленным» метаболизмом активность CYP450 ограничена или практически отсутствует в результате генетического полиморфизма (генетический полиморфизм определяется как наличие гена CYP450 с вариантом аллеля минимум в 1 % популяции). Люди с ускоренным метаболизмом – это те, у кого присутствует один или более изоферментов CYP450, обеспечивающих ускоренный метаболизм, в том числе в результате генетического полиморфизма. Примерно 7 % белого населения – это люди с замедленным метаболизмом, и у таких пациентов нежелательные побочные реакции могут развиваться при использовании рекомендуемых доз препарата (например, ТЦА). В отличие от них, людям со «сверхбыстрым» метаболизмом с несколькими генами CYP2D6 для оптимальной терапии могут потребоваться высокие дозы тех же препаратов (Bertillon

et al., 1997; Kirchheiner et al., 2004). Вместе с тем лишь у 10–30 % лиц с фенотипом «сверхбыстрого» метаболизма диагностируются удвоенные наборы аллелей (Lovlie et al., 2001). Нужны дальнейшие исследования, которые позволят установить характеристики большинства пациентов со «сверхбыстрым» метаболизмом. Интересно, что средний уровень активности CYP2D6 ниже в азиатских популяциях из-за общей мутации, которая вызывает пониженную активность фермента.

Рекомендация ВФОБП:

У некомплаентных пациентов (например, при низких уровнях препарата в плазме, несмотря на назначенные высокие дозы антидепрессанта) необходимую информацию могут дать сочетание терапевтического мониторинга и генотипирования. Такой анализ может помочь выявить лиц с замедленным или ускоренным метаболизмом определенных антидепрессантов⁴.

Основание: клинический консенсус.

Фармакокинетические взаимодействия между препаратами могут происходить, если они метаболизируются одним и тем же изоферментом CYP450. Один вариант взаимодействия – это когда изофермент CYP450 стимулируется агентами, которые влияют на метаболизм препаратов, метаболизируемых этим самым ферментом (индукция). Такое взаимодействие приводит к пониженным уровням препарата в плазме и к снижению клинического эффекта в целом. Другой тип взаимодействия – это когда два агента, метаболизируемых одним и тем же ферментом, конкурируют за процесс элиминации (ингибирование). Такое взаимодействие приводит к повышению уровня препарата в плазме и потенциальной возможности развития токсических эффектов (с информацией о потенциальных взаимодействиях между часто назначаемыми антидепрессантами и другими лекарственными препаратами можно ознакомиться в работах Michalets, 1998; Kent, 2000, Kennedy et al., 2001). Помимо индукции и ингибирования, на метаболизм препарата в печени влияют генетический полиморфизм, возраст, питание, наличие гепатита и эндогенные химические вещества (Michalets, 1998).

СИОЗС отличаются большим разнообразием качественных и количественных взаимодействий с изоферментами CYP450. Так, СИОЗС подавляют CYP2D6 (в порядке убывания величины ингибирования: пароксетин, норфлуоксетин и флуоксетин) (Hiemke and Hartter, 2000). А вот угнетающим воздействием на CYP2D6 сертралина, циталопрама и флувоксамина можно пренебречь – оно не имеет клинического значения (Baumann, 1996). По причине мощной способности ингибировать CYP2D6 сочетания с флуоксетином или пароксетином могут привести к повышению в плазме уровней ТЦА, как это показано с amitriptином и тримипрамином (Baumann, 1996; Kent, 2000). Флувоксамин является сильным ингибитором

⁴ см. Bertilsson et al. (1997), Tanaka and Hisawa (1999), Steimer et al. (2001), Kirchheiner et al. 2004).

CYP1A2 и CYP2C19, что способствует метаболизму большинства третичных аминов (Chiba and Kobayashi, 2000). Основной метаболит флуоксетина норфлуоксетин, а также нефазодон являются ингибиторами CYP3A4 – другого фермента, участвующего в реакции первой фазы у многих психотропных препаратов.

Рекомендация ВФОБП:

Если антидепрессанты-ингибиторы ферментов CYP применяются в сочетании с другими препаратами, метаболизируемыми теми же изоферментами CYP, то в ходе терапии следует осуществлять мониторинг уровней препаратов в плазме.

Основание: клинический консенсус.

При том, что «более новые» антидепрессанты (венлафаксин, мirtазапин, дулоксетин, агомелатин или ребоксетин) тоже метаболизируются через системы CYP450, они показывают более низкий уровень лекарственных взаимодействий по сравнению с СИОЗС (Kent, 2000).

2.2.8. Теоретические возможности терапии для пациентов, частично отвечающих на изначальное лечение или не отвечающих на него вообще

Независимо от изначального выбора антидепрессанта минимум 30 % депрессивных пациентов не реагируют в достаточной степени на примененную терапию (Thase and Rush, 1995; Tranter et al., 2002; Nelson, 2003). Для таких депрессий, не отвечающих на лечение или отвечающих частично, были предложены разнообразные альтернативные стратегии терапии (Amsterdam, 1991; Nolen et al., 1994; Marangell, 2001; Shelton, 2003; Pridmore and Turnier-Shea, 2004). Основными типами теоретических стратегий после проверки правильности диагноза, достаточности дозы препарата и соблюдения пациентом режима его приема являются следующие:

- 1) повышение дозы изначально назначенного антидепрессанта до максимальной;
- 2) переключение на антидепрессант другого фармакологического класса (например, с СИОЗС на ТЦА или антидепрессант двойного действия);
- 3) переключение на другой антидепрессант того же фармакологического класса (например, с одного СИОЗС на другой СИОЗС).
- 4) сочетание двух антидепрессантов из разных классов (например, СИОЗС и антидепрессант двойного действия, например, мirtазапин);
- 5) усиление (аугментация) действия антидепрессанта другими агентами (например, литием, тиреоидным гормоном или атипичными антипсихотиками) для повышения антидепрессивной эффективности;
- 6) сочетание антидепрессанта с психотерапевтической интервенцией;
- 7) сочетание антидепрессанта с нефармакологическими биологическими методами терапии (например, депривация сна, светотерапия, ЭСТ).

Эти стратегии изучались с применением разнообразных агентов и в самых различных комбинациях, однако большинство исследований не соответствовали строгим стандартам научной методологии или выполнялись на малых группах пациентов. Помимо этого большинство использованных сочетаний терапии применялись исходя из теоретических воззрений и без опоры на данные двойных слепых контролируемых исследований. Так, эмпирические данные относительно выбора соответствующей стратегии довольно ограничены, особенно данные о переключении на антидепрессант с иным нейробиохимическим механизмом действия и применении сочетания нескольких антидепрессантов, хотя в клинической практике эти две стратегии нередко применяют как варианты второго выбора.

При анализе данных проекта STAR*D было показано, что процент пациентов с ремиссиями можно увеличить с 27 %, достигнутых при использовании изначальной терапии, до кумулятивного уровня 67 % – после всех четырех последующих шагов терапевтической последовательности. В то же время было установлено, что вероятность достижения ремиссии на первых двух шагах выше (20–30 %), чем на двух последних (10–20 %) (Gaynes et al., 2009).

В настоящее время нет четкого консенсуса о предпочтительности какой-либо из стратегий при лечении пациентов, не отвечающих на терапию (Crismon et al., 1999; Lam et al., 2004). Некоторые авторы высказываются в пользу стратегий аугментации, например добавления лития, потому что эти стратегии неоднократно изучались в плацебо-контролируемых исследованиях. Недавно выполненный ретроспективный анализ данных проекта STAR*D по пациентам, не отвечавшим на изначальную стратегию фармакотерапии, не позволил установить, какая следующая стратегия предпочтительнее: аугментация или переключение на другой антидепрессант (Sequenced treatment alternatives to relieve depression, Gaynes et al., 2012). Connolly and Thase в своем обзоре (2011) приходят к выводу, что сначала следует попробовать аугментацию с применением арипипразола или кветиапина либо переключение на другой антидепрессант первого ряда. Также показано, что аугментация с применением лития или гормона Т3 может повысить эффективность современных антидепрессантов, хотя высококачественных доказательных данных об этом очень немного и требуются дальнейшие исследования. Кроме того, авторы указывают на недостаточную изученность применения комбинаций антидепрессантов с традиционными стимуляторами, а также не рекомендуют использовать в целях аугментации пиндолол и буспирон.

Далее подробно рассмотрим стратегии с первой по пятую.

2.2.8.1. Стратегия 1: Повышение дозы изначального антидепрессанта до максимальной

В лечении терапевтически резистентных депрессий широко распространена стратегия эскалации дозы уже назначенного антидепрессанта, при этом имеющиеся доказательные данные по этому подходу, мягко говоря, не отличаются полнотой (Adli et al.,

2005). Для три- и тетрациклических антидепрессантов есть позитивные результаты, полученные в исследованиях, направленных на изучение эффекта различных дозировок, и на основании мониторинга взаимосвязи дозы и эффективности терапии, которая может различаться в зависимости от исследуемого антидепрессанта (зависимость линейная, сигмоидальная или в форме U). То же касается венлафаксина, который представляется более эффективным в более высоких дозах (Thase et al., 2006). В отношении СИОЗС подобных свидетельств нет. Существующие данные указывают на то, что минимальная эффективная доза соответствует более чем 80 % загрузки транспортера серотонина, и этот процент невозможно увеличить путем эскалации дозы. В отношении необратимого ингибитора МАО транилципромина небольшие по объему исследования указывают на более высокую эффективность более высоких доз препарата (Amsterdam and Berwisch, 1989; Adli et al., 2008). Это может быть обусловлено дополнительным амфетаминергическим эффектом высоких доз транилципромина, который объясняется структурным сходством транилципромина и амфетаминов на молекулярном уровне.

2.2.8.2. Стратегия 2: Переключение на антидепрессант другого фармакологического класса

Потенциальное преимущество переключения на антидепрессанты другого класса заключается в минимизации полифармации, что позволяет предотвратить токсичность и негативные взаимодействия между препаратами, уменьшить количество или тяжесть побочных эффектов и, соответственно, улучшить комплаентность (Reynaert-Dupuis et al., 2002; Thase et al., 2002; Fava et al., 2003a).

Недостатками такого подхода являются возможность утраты того частичного эффекта, который был достигнут при лечении первоначально назначенным антидепрессантом, и сравнительно продолжительный период, необходимый для проявления полной антидепрессивной активности другого препарата (отложенное начало по сравнению с аугментацией или комбинированной терапией).

Вместе с тем переключение на другой антидепрессант (того же или другого класса) может оказаться не более эффективным, чем продолжение применения изначального назначенного антидепрессанта (Bschor and Baethge, 2010), поскольку данный обзор ограничивается переключением на ТЦА и СИОЗС. В недавно выполненном крупном открытом рандомизированном исследовании Souery et al. (2011) сравнили эффективность перехода с циталопрама на дезипрамин и наоборот с эффективностью продолжения первоначально назначенной терапии. Показатели ремиссии оказались ниже в группах смены препарата. Однако до сих пор еще не существует рандомизированных контролируемых исследований, в которых бы изучалась эффективность переключения на препараты, относящиеся к наиболее мощным антидепрессантам, например, эсциталопрам, венлафаксин (Cipriani et al., 2009) или транилципромин (Frieling and Bleich, 2006).

Рекомендация ВФОБП:

Переход с СИОЗС на венлафаксин или тра-
нилципромин представляется обоснованным.

Уровень доказательности С

Категория доказательств общей эффективно-
сти – 4

При продолжительном использовании боль-
шинства антидепрессантов не рекомендуется
резкое прерывание приема препаратов, так как
это может вызвать симптомы отмены; рекомен-
дуется постепенное снижение дозы препарата
до полной его отмены на протяжении 1–4 недель.
Переход на новый антидепрессант в большин-
стве случаев возможен в форме наложения на
предыдущий препарат. Следует проявлять остро-
рожность при переключении на необратимый
ингибитор МАО или при переключении с него:
это рекомендуется делать с соблюдением двух-
недельного периода вымывания (при переключе-
нии с флуоксетина требуется 5 недель).

Основание: клинический консенсус.

2.2.8.3. Стратегия 3: Переключение на другой антидепрессант того же фармакологического класса

Антидепрессанты одного класса вовсе не обяза-
тельно обладают одинаковым фармакологическим
профилем или одинаковой химической configura-
цией. Так, антидепрессанты одного и того же класса
могут вызывать разное действие, в том числе и раз-
ные побочные эффекты у одного и того же пациента.
Это было особенно ярко продемонстрировано в серии
открытых исследований, показавших, что у пациен-
тов, не отвечающих на один препарат СИОЗС, веро-
ятность ответа на другой препарат СИОЗС составляет
40–70 % (Thase and Rush, 1997). Другое исследование
показало уровни ответов от 50 до 60 % при переключе-
нии с одного СИОЗС на другой (Howland and Thase,
1999). Вместе с тем следует отметить, что упомянутые
исследования не имели методологически правильно-
го контроля, и потому к интерпретации их результатов
следует подходить крайне осторожно. Переключение
с одного ТЦА на другой пока не изучено в достаточной
степени, и имеющиеся на настоящий момент резуль-
таты не вызывают особого оптимизма (уровни ответов
составляют от 9 до 27 %) (Nelson, 1998).

2.2.8.4. Стратегия 4: Сочетание двух антидепрессантов разных классов

Добавление к текущей антидепрессивной тера-
пии другого антидепрессанта может вызвать иной
эффект, чем при применении каждого из препаратов
по отдельности. Рациональные сочетания антиде-
прессантов используют комплементарные механиз-
мы действия для достижения синергического поло-
жительного эффекта. Подобная комбинированная
терапия позволяет не потерять частичный ответ от
изначальной монотерапии. К негативным сторонам
такой стратегии следует отнести повышенный риск
взаимодействий между используемыми препарата-

ми, усиление побочных эффектов и более высокие
затраты на лекарства.

Несмотря на частое применение данной стратегии
в клинической практике, существуют лишь единичные
данные контролируемых исследований, свидетель-
ствующих о ее пользе и эффективности (DeBattista et
al., 2003). Добавление ТЦА к СИОЗС и СИОЗС к ТЦА,
а также многие другие комбинации антидепрессантов
использовались с разной степенью успеха (Nelson,
1998). В условиях доступности в настоящее время бо-
лее новых препаратов это сочетание употребляется
все реже. Более того, добавление СИОЗС к ТЦА может
также привести к повышению в крови уровня трици-
клического антидепрессанта и замедлению его выве-
дения из организма за счет взаимодействия на уровне
СYP2D6. По меньшей мере в девяти рандомизирован-
ных двойных слепых контролируемых исследованиях
показано, что сочетание ингибитора обратного захва-
та (например, СИОЗС) с ингибитором пресинапти-
ческих ауторецепторов эффективнее монотерапии с
применением одного из таких антидепрессантов (на-
пример, Ferreri et al., 2001). Данная стратегия не под-
держивается лишь в одном исследовании (Licht and
Quitau, 2002). В открытых исследованиях перспек-
тивные результаты продемонстрировала стратегия
усиления действия различных СИОЗС миртазапином
(Carpenter et al., 1999). Безопасной также оказалась
комбинация необратимого ингибитора МАО изокар-
боксазида с миансерином (Riise and Holm, 1984).

По причине возможных фатальных взаимодей-
ствий (серотониновый синдром) следует избегать
сочетания необратимых ингибиторов МАО с СИОЗС
и другими антидепрессантами, воздействующими
на серотониновую систему (например, кломипрамин,
венлафаксин). Аналогичным образом следует избе-
гать сочетаний СИОЗС с L-триптофаном. Подробнее
о сочетаниях препаратов см. систематический обзор
Dodd et al. (2005).

В исследовании STAR*D добавление антиде-
прессанта второго поколения бупропиона или анкси-
олитика буспирона пациентам, не отвечающим в
достаточной мере на монотерапию циталопрамом
(СИОЗС), приводило к 30 %-ной ремиссии в обеих
группах (Trivedi et al., 2006; подробности дизайна
этого мультицентрового проспективного и последо-
вательно рандомизированного исследования пси-
хиатрических амбулаторных больных депрессией
см. Rush et al., 2004).

Сочетание венлафаксина с миртазапином приве-
ло к повышению риска усиления нежелательных эф-
фектов по сравнению с монотерапией эсциталопра-
мом (Rush et al., 2011).

Рекомендация ВФОБП:

Сочетание препарата СИОЗС с ингибитором
пресинаптических ауторецепторов (например,
миртазапином) является доказательным выбо-
ром в случаях неудачи монотерапии. Сочетание
венлафаксина с миртазапином может сопрово-
ждаться усугублением побочных эффектов.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективно-
сти – 2

2.2.8.5. Стратегия 5: Усиление (аугментация) антидепрессанта другими препаратами

Этот вариант аугментации терапии предполагает добавление второго препарата, который не является антидепрессантом, в случае отсутствия эффекта или при частичной эффективности монотерапии антидепрессантом. К преимуществам аугментации следует отнести исключение периода перехода с одного антидепрессанта на другой и утраты первоначально достигнутого частичного эффекта. Соответственно, если такая стратегия срабатывает, то ее эффект может проявиться быстро. Кроме того, аугментация может быть полезна в случаях, когда пациенты с частичным эффектом терапии опасаются риска утраты достигнутого улучшения состояния.

2.2.8.5.1. Литий

Согласно имеющимся данным, литий усиливает терапевтический эффект многих антидепрессантов, включая ТЦА (Joffe et al., 1993; Katona et al., 1995) и СИОЗС (Katona et al., 1995; Baumann, 1996; Zullino and Baumann, 2001). Мета-анализ десяти проспективных исследований предоставил надежные доказательства того, что при униполярной большой депрессии аугментация литием эффективнее плацебо. Средние показатели эффективности составили 41,2 % в группе лития и 14,4 % в группе плацебо (Crossley and Bauer, 2007).

Рекомендация ВФОБП:

Добавление лития к продолжающейся терапии антидепрессантом рекомендуется при отсутствии эффекта изначальной монотерапии.

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 2

Аугментацию литием следует продолжать 2–4 недели, чтобы иметь возможность оценить ответ пациента. Рекомендуемые уровни лития в сыворотке – 0,6–0,8 ммоль/л⁵. В случае эффективности аугментацию литием нужно продолжать в течение минимум 12 месяцев⁶

Уровень доказательности А

Категория доказательств общей эффективности – 2

2.2.8.5.2. Тиреоидные гормоны

Исследования, оценивающие эффективность тиреоидных гормонов при терапевтически резистентных депрессиях, в значительной мере концентрируются на использовании в качестве аугментации гормона Т3. Применение Т3 описано в многочисленных клинических случаях и изучено минимум в 13 проспективных исследованиях (девять открытых и четыре контролируемых двойных слепых). В большинстве исследований использова-

лась доза Т3 от 25 до 37,5 мг/день для повышения эффекта ТЦА у нонреспондеров (Joffe et al., 1993; Altshuler et al., 2001; Bauer and Whybrow, 2001). Вместе с тем не все контролируемые двойные слепые исследования дали достоверные результаты в пользу Т3. Выполненный впоследствии мета-анализ не дал однозначного результата в пользу аугментации с использованием Т3 (Aronson et al., 1996). Небольшое количество открытых исследований сообщают о примерно 50 %-ном ответе у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями при использовании высоких супрафизиологических дозировок L-тироксина (Т4) (Bauer et al. 1998, 2002a). Физиологические дозы для Т4 см. у Lojko and Rybakowski (2007).

Результаты исследования STAR*D, в котором рандомизированно изучалась аугментация с применением Т3 или лития (у пациентов с недостаточной эффективностью или интолерантностью монотерапии циталопрамом и одним переключением на другую антидепрессант или аугментацией без применения Т3 или лития), показали недостоверные различия в эффективности, но при этом достоверно меньшее число нежелательных эффектов (и прерывания терапии по этой причине) при использовании Т3 (Nierenberg et al., 2006).

Рекомендация ВФОБП:

Аугментация антидепрессантов тиреоидными гормонами представляется обоснованной при отсутствии эффекта изначальной монотерапии.

Тиреоидные гормоны следует применять с осторожностью в связи с возможными нежелательными побочными эффектами.

Уровень доказательности В

Категория доказательств общей эффективности – 3

Имеются некоторые доказательства возможной эффективности сочетания СИОЗС с Т3 с целью усиления изначальной антидепрессивной терапии у пациентов с большим депрессивным расстройством (без предшествующей недостаточной эффективности другой терапии) (Cooper-Kazaz et al., 2007), однако эти данные требуют дополнительных обоснований.

2.2.8.5.3. Атипичные антипсихотики

Стратегия сочетания антидепрессантов с атипичным антипсихотиком ранее использовалась лишь при психотической депрессии.

В настоящее время имеются результаты нескольких двойных слепых контролируемых исследований аугментации с применением арипипразола, оланзапина, кветиапина и рисперидона. Так, аугментации с использованием этих препаратов посвящен Кохрановский обзор и мета-анализ (Komossa et al., 2010). Аугментация арипипразолом приводила к достоверному увеличению эффективности по сравнению с монотерапией антидепрессантом, однако вызвала больше нежелательных эффектов (увели-

⁵ Bschor et al. (2003).

⁶ Bauer et al. (2000); Bschor et al. (2002).

чение массы тела и экстрапирамидные моторные побочные эффекты) (в анализ включались исследования Berman et al., 2007, 2009; Marcus et al., 2008). Показатели эффективности аугментации оланзапином были менее убедительными, при этом наблюдалась большая частота побочных эффектов в виде увеличения массы тела и повышения уровня пролактина (включались исследования Shelton et al., 2001, 2005; Andersen et al., 2005; Corya et al., 2006; Berman et al., 2007; Doree et al., 2007; Mahmoud et al., 2007; McIntyre et al., 2007; Thase et al., 2007; Garakani et al., 2008; Keitner et al., 2009; Nelson and Papakostas, 2009). Аугментация кветиапином была более эффективна, чем монотерапия антидепрессантом, но, по данным этого метаанализа, чаще вызывала прибавку массы тела и седацию (включались исследования McIntyre et al., 2007; Bauer et al., 2009b; El-Khalili et al., 2010). Аугментация рисперидоном оказалась достоверно эффективнее исходной монотерапии, но польза от нее не распространялась на фазу поддерживающей терапии. Кроме того, она сопровождалась большей прибавкой массы тела и изменениями уровнем пролактина по сравнению с исходными показателями (включались исследования Rapaport et al., 2006; Mahmoud et al., 2007; Reeves et al., 2008; Keitner et al., 2009).

Анализ совмещенных данных двух из трех вышеупомянутых двойных-слепых рандомизированных контролируемых исследований (Bauer et al., 2009b; El-Khalili et al., 2010) подтверждает эффективность аугментации с применением кветиапина (Bauer et al., 2010). Недавно выполненное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование аугментации низкими дозами арипипразола (2 мг/день) показало хорошую переносимость такого сочетания, но при этом лишь минимальную (и недостоверную) эффективность (5,6 %-ное различие в эффективности и 1,5 балла – различия по шкале MADRS) (Fava et al., 2012).

Рекомендация ВФОБП:

Аугментация антидепрессантов кветиапином или арипипразолом является альтернативой аугментации литием и рекомендуется при отсутствии эффекта исходной монотерапии. Потенциальные нежелательные эффекты: седация (кветиапин), набор веса (кветиапин и в меньшей степени арипипразол) и акатизия (арипипразол).

Уровень доказательности А

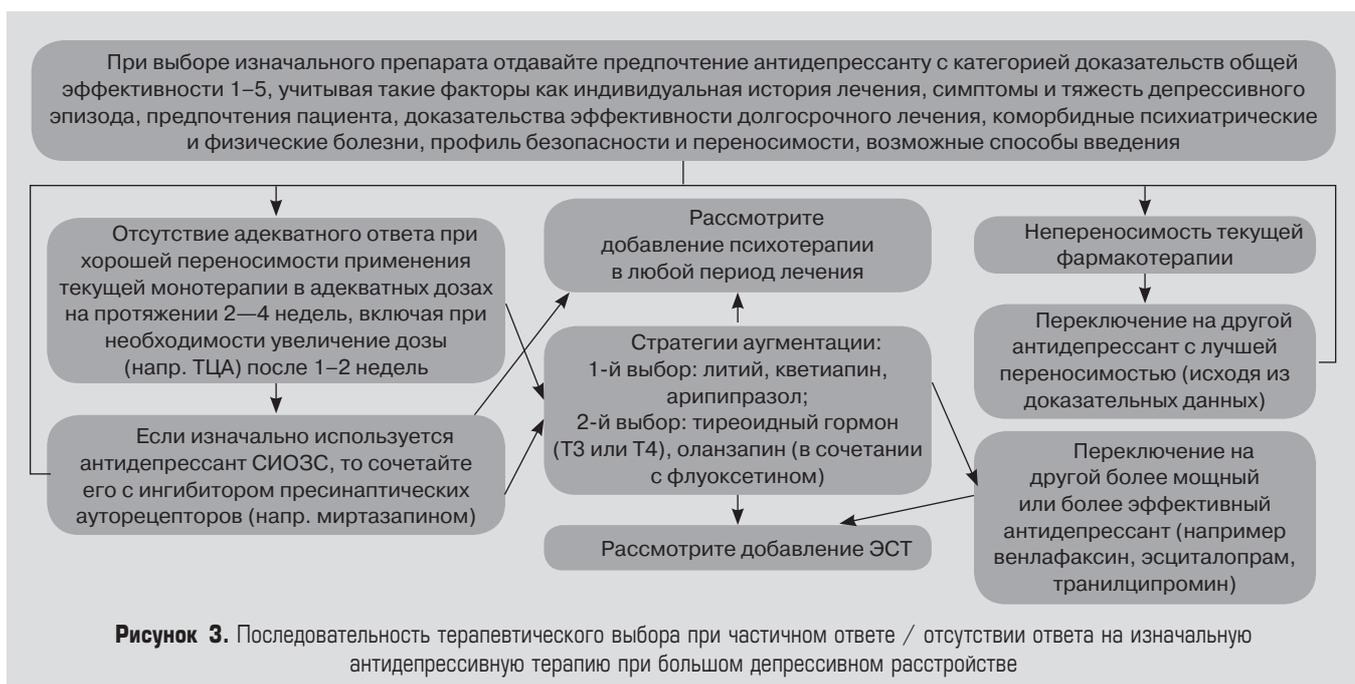
Категория доказательств общей эффективности – 2

Согласно инструкции по применению препарата, рекомендуемой начальной дозой арипипразола, назначаемого в целях аугментации пациентам, уже принимающим антидепрессант, является 2–5 мг/день. Увеличение дозы выше 5 мг/день должно проводиться постепенно под контролем эффективности с интервалом не менее одной недели, с максимальной конечной дозой 15 мг/день.

Согласно инструкции по применению кветиапина замедленного высвобождения терапию следует начинать с одноразового вечернего приема 50 мг. На третий день дозу можно увеличить до 150 мг (одноразовый вечерний прием). В зависимости от ответа дозу можно далее увеличить до 300 мг/день. Дозы выше 300 мг/день по данным показаниям не изучались.

2.2.8.5.4. Прочие стратегии фармакологической аугментации

Сочетание СИОЗС с пиндололом (антагонист бета-адренорецептора 5-HT_{1A}) заметно повышает скорость антидепрессивного ответа у ранее нелеченных пациентов (Artigas et al., 1996; Portella et al., 2011). Менее изучена данная стратегия у пациентов с терапевтически резистентной депрессией,



и результаты исследований оказались противоречивыми (Maes et al., 1996; Perez et al., 1998). Авторы одного из обзоров утверждают, что несмотря на способность ускорять ответ, пока нет высококачественных доказательств того, что пиндолол способен повышать эффективность лечения неадекватно отвечающих на терапию пациентов (Connolly and Thase, 2011).

Буспирон – частичный агонист рецепторов 5-HT_{1A}. Как ранее упоминалось, в исследовании STAR*D бупропион или буспирон добавляли к СИОЗС циталопраму при его недостаточной предшествующей эффективности. В обеих группах показатели ремиссии составляли около 30 % (Trivedi et al., 2006).

При вторичном анализе результатов исследования буспирон оказался статистически достоверно менее эффективен по сравнению с бупропионом. Этот результат основывался на различиях в показателях шкал оценки депрессивной симптоматики в один-два пункта (Vech et al., 2012).

Как уже упоминалось ранее, в своем описательном обзоре Connolly and Thase (2011) не рекомендуют использование пиндолола и буспирона для аугментации (Landen et al., 1998; Appelberg et al., 2001).

Пошаговая последовательность выбора терапии при частичном эффекте или отсутствии эффекта первоначально назначенного антидепрессанта представлена на рисунке.

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

