



ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

имени В. М. Бехтерева



№ 2

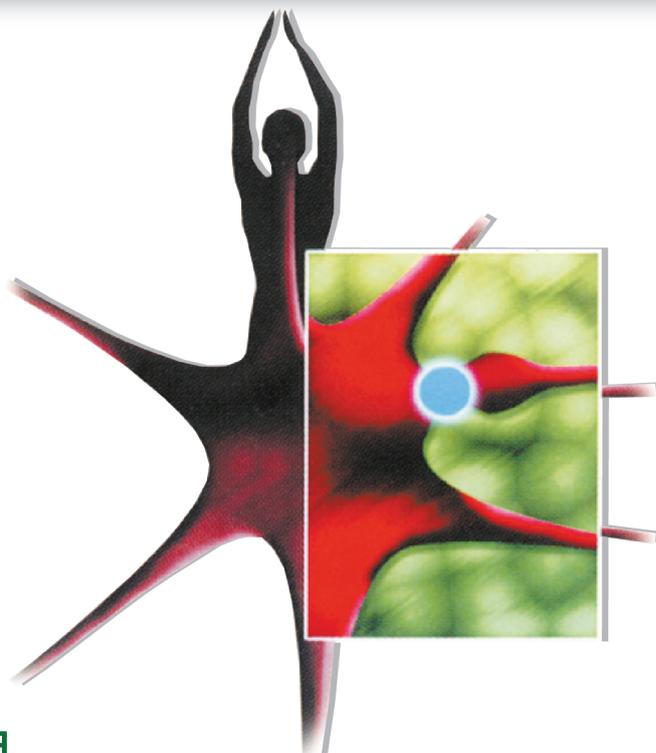
2016 ГОД

ГЛИАТИЛИН®

ХОЛИНА альфосцерат

ДОНОР АЦЕТИЛХОЛИНА

**НАДЕЖНОЕ
ПРОВЕРЕННОЕ
и ЭФФЕКТИВНОЕ
СРЕДСТВО
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
КРИТИЧЕСКИХ
и ПОСТКРИТИЧЕСКИХ
ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ**



Показания к применению:

- ✓ **Нарушения мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу**
- ✓ **Когнитивные, поведенческие и эмоциональные нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга**
- ✓ **Черепно-мозговая травма**



Рег. Номер: П № 011966/01



Рег. номер: П № 011966/02

РЕКЛАМА

Российское общество психиатров
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения РФ (учредитель)

ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ
имени В.М. Бехтерева

№ 2, 2016

V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

Председатель редакционного совета

Н.Г. Незнанов, д.м.н., профессор

Главный редактор

Ю.В. Попов, д.м.н., профессор,
засл. деятель науки РФ

Члены редакционной коллегии

Л.И. Вассерман, д.м.н., профессор

А.П. Коцюбинский, д.м.н., профессор

И.В. Макаров, д.м.н. (ответственный секретарь)

Члены редакционного совета

Ю.А. Александровский, д.м.н., профессор,
чл.-корр. РАН (Москва)

М. Аммон, д.пс.н. (Мюнхен)

В.С. Битенский, д.м.н., профессор,
чл.-корр. АМН Украины (Одесса)

Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН,
засл. деятель науки РФ (Томск)

В.Д. Вид, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

А.А. Гоштаутас, д.м.н., профессор (Литва)

С.Н. Ениколопов, к.пс.н., доцент (Москва)

Г.В. Залевский, д.пс.н., профессор,
чл.-корр. РАО, засл. деятель науки РФ (Томск)

В.Н. Краснов, д.м.н., профессор (Москва)

Е.М. Крупицкий, д.м.н., профессор
(Санкт-Петербург)

О.В. Лиманкин, к.м.н. (Санкт-Петербург)

В.В. Макаров, д.м.н., профессор (Москва)

В.А. Михайлов, д.м.н. (Санкт-Петербург)

П.В. Морозов, д.м.н., профессор (Москва)

Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Л.П. Рубина, засл. врач РФ (Санкт-Петербург)

П.И. Сидоров, д.м.н., профессор,
академик РАН (Архангельск)

Е.В. Снедков, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

С. Тиано, профессор (Тель-Авив)

А.С. Тиганов, д.м.н., профессор,
академик РАН (Москва)

Б.Д. Цыганков, д.м.н., профессор (Москва)

В.К. Шамрей, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

В.М. Шкловский, д.пс.н.,

профессор, академик РАО (Москва)

Э.Г. Эйдемиллер, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

К.К. Яхин, д.м.н., профессор (Казань)

The chairman of editorial board

N.G. Neznanov

Editor-in-chief

Yu.V. Popov

Editorial board

L.I. Wasserman (section «Medical psychology»)

A.P. Kotsubinsky (section «Psychiatry»)

I.V. Makarov (executive secretary)

Editorial council

Yu.A. Alexandrovsky (Moscow)

M. Ammon (Munich)

V.S. Bitensky (Odessa, Ukraine)

N.A. Bohan (Tomsk)

V.D. Vid (Saint-Petersburg)

A.A. Goshtautas (Kaunas)

S.N. Enikolopov (Moscow)

G.V. Zalewsky (Tomsk)

V.N. Krasnov (Moscow)

E.M. Krupitsky (Saint-Petersburg)

O.V. Limankin (Saint-Petersburg)

V.V. Makarov (Moscow)

V.A. Mikhailov (Saint-Petersburg)

P.V. Morozov (Moscow)

N.N. Petrova (Saint-Petersburg)

L.P. Rubina (Saint-Petersburg)

P.I. Sidorov (Arkhangelsk)

E.V. Snedkov (Saint-Petersburg)

S. Tiano (Tel-Aviv)

A.S. Tiganov (Moscow)

B.D. Tsygankov (Moscow)

V.K. Shamrej (Saint-Petersburg)

V.M. Shklovsky (Moscow)

E.G. Eidemiller (Saint-Petersburg)

K.K. Yakhin (Kazan)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ список изданий для публикации материалов докторских диссертаций и индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования).

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати. Свидетельство о регистрации ПИИ № ФС 77-48985

Тираж 3000 экз. ISSN 2313-7053. Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» — 70232

© СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2013. Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Издательский дом «Аре меденти». Генеральный директор С.Н. Александров, главный редактор О.В. Островская
Почтовый адрес издательства: г. Санкт-Петербург, 191119, а/я 179, тел/факс +7 812 3653550. E-mail: amedendi@mail.ru
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

По вопросам рекламы обращаться к директору издательства.

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ		PROBLEM-SOLVING ARTICLES	
3	Биопсихосоциальная модель шизофрении и ранние неадаптивные схемы Часть 1. Уязвимость—диатез—стресс <i>Коцюбинский А.П., Еричев А.Н., Клайман В.О., Шмонина О.Д.</i>	3	Biopsychosocial model of schizophrenia and early maladaptive schemas Part 1. Vulnerability—diathesis—stress <i>Kotsubinsky A.P., Erichev A.N., Klaiman V.O., Shmonina O.D.</i>
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ		SCIENTIFIC REVIEW	
8	Кросскультуральные аспекты психотерапии (литературный обзор) <i>Овчинников А.А., Султанова А.Н., Киселева Л.Т.</i>	8	Cross-cultural aspects of psychotherapy (literature review) <i>Ovchinnikov A.A., Sultanova A.N., Kiseleva L.T.</i>
ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ		TALKING SHOP	
15	Является ли «эквивалентная хлорпромазиновая» доза в психофармакотерапии отражением хорошей клинической практики? <i>Попов М.Ю., Козловская П.В.</i>	15	Is the «equivalent chlorpromazine» dose in psychopharmacotherapy consistent with Good Clinical Practice? <i>Popov M.Yu., Kozlovskaya P.V.</i>
ИССЛЕДОВАНИЯ		INVESTIGATIONS	
21	Эффективность вестибулярной дерцепции и её механизмы при лечении амнестического синдрома <i>Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л., Скоромец Т.А., Егоров А.Ю., Абрамовская М.Н., Гордеев М.Ю.</i>	21	The effectiveness of destruction vestibular receptors and its mechanisms in treating amnesic syndrome <i>Naryshkin A.G., Galanin I.V., Gorelik A.L., Skoromets T.A., Egorov A.Y., Abramovskaya M.N., Gordeev M.Y.</i>
28	Клинические формы невротических развитий личности в городской популяции по данным клинико-эпидемиологического исследования <i>Сарсембаев К.Т., Алтынбеков К.С.</i>	28	Prognostic factors of clinical dynamics of neurotic disorder-outcomes in urban population based on epidemiological study <i>Sarsembayev K.T., Altynbekov K.S.</i>
32	Психологические защиты и подходы к психотерапевтической коррекции больных хронической ишемией мозга на инициальной стадии <i>Хяникяйнен И.В., Михайлов В.А., Смирнов А.В., Андрианова Т.В.</i>	32	Psychological protection and approaches to psychotherapeutic correction of patients with chronic ischemia of a brain at an initial stage <i>Hyanikyaynen I.V., Mikhailov V.A., Smirnov A.V., Andrianova T.V.</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ		GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER	
38	Социально-психологический портрет семей, воспитывающих умственно отсталого ребенка <i>Михейкина О.В.</i>	38	The case study of families with mental retarded children <i>Mikheykina O.V.</i>
41	Церебролизин: спектр активности и данные исследований (часть 2) <i>Букреева Н.Д., Ракитянская Е. А.</i>	41	Cerebrolysin: spectrum of activity and research data. Part 2 <i>Bukreeva N.D., Rakityanskaya E.A.</i>
53	Нейротропный подход к лечению мультиинфарктной деменции с применением холина альфосцерата <i>Alberto Muratorio, Ubaldo Bonuccelli, Angelo Nuti, Noe Bavpistini, Stefano Passero, Vittoria Caruso, Barbara Batani, Alberto Baroni, Federico Mayer, Tiziana Sorbi, Attilio Franciosi, Gianni Moro, Luciano Agostini, Massimo Piccirilli, Diana Scatozza</i>	53	A neurotropic approach to the treatment of multi-infarct dementia using l-a-glycerylphosphorylcholine <i>Alberto Muratorio, Ubaldo Bonuccelli, Angelo Nuti, Noe Bavpistini, Stefano Passero, Vittoria Caruso, Barbara Batani, Alberto Baroni, Federico Mayer, Tiziana Sorbi, Attilio Franciosi, Gianni Moro, Luciano Agostini, Massimo Piccirilli, Diana Scatozza</i>
61	Как лечить наркологического больного с двойным диагнозом? <i>Егоров А.Ю., Шагиахметов Ф.Ш.</i>	61	How to treat addicted patient with concomitant psychiatric diagnosis? <i>Egorov A.Y. Shagiahmetov F.Sh.</i>
78	Проблемы долгосрочной терапии деменции <i>Залуцкая Н.М.</i>	78	Problems of long-term therapy of dementia <i>Zalutskaya N.M.</i>
ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ГАЗЕТА		PSYCHIATRIC NEWSPAPER	
86	«Ваша книга... — лучший подарок для меня» — В.М. Бехтерев (к 159-летию со дня рождения В.М. Бехтерева) <i>Акименко М.А., Ассер Т.К.</i>	86	«Your book ... is the best gift for me» — V.M.Bekhterev (Dedicated to the 159th birth anniversary of V.M. Bekhterev) <i>Akimenko M.A., Asser T.</i>
91	Резолюция Совета Экспертов по теме: «Перспективы в лечении больных шизофренией»	91	Resolution of the Board of Experts "Perspectives in the treatment of patients with schizophrenia"
94	Резолюция научно-практической конференции с международным участием «Наука и практика российской психотерапии и психиатрии: достижения и перспективы развития»	94	Resolution of the conference "Science and practice of the russian psychotherapy and psychiatry: achievements and prospects of development"

Биопсихосоциальная модель шизофрении и ранние неадаптивные схемы

Часть 1. Уязвимость–диатез–стресс

Коцюбинский А.П., Еричев А.Н., Клайман В.О., Шмони́на О.Д.
ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ

Резюме. В статье рассматривается биопсихосоциальная модель шизофрении — в частности, такие понятия, как уязвимость, барьер уязвимости, психический диатез, барьер диатеза, стрессоры в купе с адаптационно-компенсаторной моделью заболевания. Данная расстановка акцентов обусловлена тем, что существующий перекос в сторону биологических методов лечения шизофрении является не всегда оправданным, так как при этом психосоциальные факторы, вносящие вклад в становление и развитие данного заболевания, а также в формирование рецидивов, зачастую остаются без должного внимания. Отдельное внимание уделяется концепции дезадаптивных схем и их роли в биопсихосоциальной модели. Данные схемы рассматриваются как фактор дополнительного риска, снижающий адаптационный потенциал пациента и способствующий обострению или рецидивированию заболевания.

Ключевые слова: биопсихосоциальная концепция; малоадаптивные схемы; уязвимость; диатез; стресс.

Biopsychosocial model of schizophrenia and early maladaptive schemas

Part 1. Vulnerability — diathesis — stress

Kotsubinsky A.P., Erichev A.N., Klaiman V.O., Shmonina O.D.
Bekhterev Psycho-Neurological Research Institute, St. Petersburg

Summary. The article examines the biopsychosocial model of schizophrenia — particularly such concepts as vulnerability, barrier of vulnerability, psychic diathesis, barrier of diathesis, stressors, coupled with adaptation-compensatory model of the disease. These accents are made due to the fact that the current bias in favor of the biological treatment of schizophrenia is not always justified, while psychosocial factors that contribute to the development of this disease, as well as the formation of relapse, are often overlooked. Special attention is paid to the concept of maladaptive schemas and their role in the biopsychosocial model. These schemas are considered as additional risk factor that reduces patient's adaptation potential and contribute to the exacerbation or recurrence of the disease.

Key words: biopsychosocial model; early maladaptive schemas; vulnerability; diathesis; stress

Шизофрения входит в число первых десяти расстройств, ведущих к инвалидности [26]. Очень часто протекание этого заболевания сопряжено с социальными проблемами: бездомностью, длительной безработицей и бедностью. Одновременно с этим у больных шизофренией из-за повышенного риска самоубийства и проблем с соматическим здоровьем отмечается существенное (на 10-12 лет) снижение продолжительности жизни [23].

В настоящее время наиболее рациональным в процессе лечения и последующей реабилитации больных шизофренией считается использование бригадных форм организации помощи, однако на практике часто происходит «перекос» терапевтических усилий в сторону биологических методов лечения. В результате этого остаются без должного внимания психологические (личностные) и социальные факторы, участвующие в формировании позитивной (галлюцинации, бред) и негативной симптоматики [15]. Кроме того, все большим количеством исследователей признаются ограниченные возможности психофармакотерапии и её малая успешность при некоторых клинических

особенностях шизофрении (негативные симптомы, а также низкая нейрокогнитивная производительность). В связи с этим использование в системе терапевтических усилий преимущественно «психофармакологического диктата», целевым назначением которого являются психические компоненты психического расстройства, представляется явно недостаточным: такая расстановка приоритетов приводит к тому, что остаются вне рассмотрения и проведения коррекционных усилий многие факторы, связанные как с социальной несостоятельностью, так и с психологической дезадаптированностью пациентов, что в совокупности также способствует последующей их инвалидизации.

Таким образом, не менее актуальной, чем значение психофармакотерапии, является работа с психологической составляющей заболевания — установками и ожиданиями пациентов. Достаточно важную роль играет наличие у больных сниженной приверженности к лечению, стигматизации, а также дисфункциональных убеждений — представлений о собственной неэффективности, неуспешности и пр. [10, 22]. Кроме того,

исследования показывают, что отсутствие веры пациента в успех лечения (пораженческая социальная позиция) может в значительной мере определять не только клинический, но и функциональный исход [24]. Специальные терапевтические усилия в отношении перечисленных особенностей психического состояния индивида нужны еще и потому, что после редуцирования острых проявлений заболевания многие пациенты продолжают испытывать дистресс, вызванный остаточными психопатологическими симптомами [22]. Представление о важности биологических, психологических и социальных факторов (в т.ч. стресса, социальной депривации, психотравм и пр.), вносящих вклад в возникновение и развитие психических расстройств, воплотилось в понятии «биопсихосоциальной концепции» заболевания.

Биопсихосоциальная концепция заболевания включает в себя следующие понятия:

Уязвимость — латентный, скрытый, клинически не выявляемый фактор риска развития шизофрении, биологическая основа заболевания [27]. В формировании уязвимости участвуют как биологические (возможно, генетические) факторы, так и стрессовые жизненные события в раннем детстве, формирующие сенситивность (по современной терминологии — уязвимость) по отношению к дальнейшим негативным жизненным ситуациям [22]. Стоит отметить, что уязвимость непостоянна и ей свойственны колебания во времени [15].

Барьер уязвимости («порог уязвимости»), или, по терминологии А.В. Вальдмана и Ю.А. Александровского [6], барьер психической адаптации представляет собой функционально-динамическое образование, по существу являющееся интегрированной (биологической и социально-психологической) составляющей сенситивности индивидуума к психическому расстройству. При этом функциональные возможности адаптационного барьера под влиянием биологических и социальных факторов непостоянны [1]. В связи с этим для прорыва «барьера уязвимости» необходимо, чтобы интенсивность стрессового воздействия преодолела некоторую критическую в данный момент времени «уязвимостную» величину. Нарушение этого барьера сопровождается переходом от клинически скрытых проявлений уязвимости к внешним, то есть клинически определяемым признакам диатеза.

Психический диатез — клинически верифицированная аномалия психической конституции, обусловленная генетической уязвимостью пациента, но проявляющаяся вовне совокупностью признаков, характеризующих предрасположенность к психической (психосоматической) патологии.

Барьер диатеза — рассматривается нами как второй уровень «барьера психической адаптации» [6] между диатезом и проявлениями собственно психического заболевания. Для этого перехода также необходима интенсивность стрессового воздействия, превышающая некоторую адаптационную «диатезную» критическую величину.

Стрессоры — агенты (включая психосоциальные), способствующие выявлению и развитию психического расстройства. Их можно рассматривать как дополнительные факторы риска развития заболевания. Отмечается, что именно субъективная значимость события определяет, окажется ли оно стрессогенным.

В рамках биопсихосоциальных представлений предполагается, что психическая адаптация (перманентно существующий процесс, направленный на оптимальное приспособление организма к конкретным условиям) включает в себя три блока: биологический, психологический и социальный [15]. В ситуации, когда что-то препятствует адаптации, дополнительно включаются механизмы компенсации, которые противодействуют нарушению функциональных возможностей организма, возмещая функциональную недостаточность поврежденных элементов системы деятельностью неповрежденных её элементов [3], [18]. Адаптацию и компенсацию мы понимаем, как перманентно существующие процессы, составляющие сущность жизнедеятельности любого организма и представляющие составные элементы единого процесса — приспособления, направленного на выживание и развитие индивидуума. При этом следует подчеркнуть, что категории «адаптация» и «компенсация» применимы как к нормальным, так и к патологическим явлениям [8].

Адаптационно-компенсаторная парадигма, с одной стороны, сделала более продуктивным изучение механизмов взаимодействия внешних и внутренних стрессорных факторов, вызывающих изменения в транзиттерных системах мозга. Создаваемое в рамках биопсихосоциальной концепции целостное понимание болезни связано с представлением о комплексе компенсаторно-адаптационных реакций организма, а не только его адаптации к изменяющимся условиям среды, как считал И.В. Давыдовский [8]. При недостаточности (истощении) компенсаторно-адаптационных механизмов происходит прорыв барьеров адаптации, за чем может следовать манифестация заболевания [2]. Вышеперечисленное способствовало развитию нового направления в изучении патофизиологических основ патогенеза заболевания.

При этом формирование негативной психопатологической симптоматики связано преимущественно с адаптационными, а позитивной — с компенсаторными механизмами. Однако в этой концепции недостаточно разработанными (хотя и не отвергаемыми) являются представления об участии в аутохтонном процессе не только биологических, но и личностных адаптационно-компенсаторных механизмов, в значительной степени определяющих психологические возможности пациентов. Не случайно, как отмечает М. Май [25], отдельные клинические феномены невозможно объяснить ни исключительно психологическими, ни исключительно биологическими мозговыми дисфункциями. Данные феномены, являясь показателем уязвимости человека, определяются взаимодействием мозговых и личност-

ных — как системы межчеловеческих взаимоотношений — механизмов.

Именно результаты взаимодействия патофизиологических и психологических адаптационно-компенсаторных механизмов [4], лежащие в основе психопатологических проявлений заболевания и психологических характеристик внутреннего мира пациента, отражаются на формировании его социальной компетентности. Совокупное же влияние биологических, психологических и социальных параметров в значительной мере определяет особенность функциональных возможностей индивидуума [14].

Вышеизложенное делает осмысленным представление об адаптационно-компенсаторном потенциале как важнейшей функции организма.

Адаптационно-компенсаторный потенциал — это объем адаптационно-компенсаторных возможностей, имеющийся у конкретного индивидуума и трансформирующийся по мере развития предболезненных, а затем и болезненных феноменов, позволяющий ему адаптироваться к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды. Адаптационно-компенсаторный потенциал является интегральным понятием, включающим специфические адаптационные ресурсы индивидуума: внутренние (биологические и личностные) и внешние — средовые.

Биологический адаптационно-компенсаторный потенциал — это совокупность морфофункциональных базовых саногенных механизмов пациента, обеспечивающих возможность сохранения индивидуумом определенного образа жизни в конкретных условиях изменившейся внутренней и внешней среды.

Психологический адаптационно-компенсаторный потенциал («адаптационный потенциал личности» или «личностный адаптационный потенциал») достаточно подробно обоснован многими авторами [5, 9, 13, 17]. Центральной его инстанцией является структура «Я», обеспечивающая согласование многообразных психических функций, управление ими, сохранение индивидуальности человека на всем протяжении его жизненного пути [16]. Именно в этом направлении видится особый смысл, который может объяснить многие феномены человеческой природы, его физического и психического состояния, его здоровья [21].

Согласно концепции А.М. Богомолова, личностный (психологический) адаптационный потенциал (синоним — адаптивный потенциал) — это способность личности к структурным и уровневым изменениям своих качеств и свойств, что повышает ее организованность и устойчивость. Автор выделяет следующие уровни личностных адаптационных ресурсов: индивидуальный, субъектно-деятельностный, личностный. Индивидуальный уровень определяют энергетический (психофизиологические характеристики) и когнитивный (познавательные процессы) компоненты. Субъектно-деятельностный уровень характеризуется инструментальными и творческими спо-

собностями. Личностный уровень определяют мотивационные и коммуникативные ресурсы. При этом А.М. Богомолов рассматривает механизмы совладания (копинг) и механизмы психологической защиты как способы регуляции адаптационных ресурсов и одновременно как способ их организации в структуре адаптационного ответа. Мы полагаем, что в случае развития заболевания к этому следует добавить механизмы внутренней картины болезни как проявления психологической защиты.

В целом понятие о психологическом адаптационном потенциале (адаптационном потенциале личности) является необходимой и существенной основой для понимания психологических механизмов развития психических расстройств. Базовыми характеристиками для этого являются имеющиеся у человека потребности сберечь и сохранить социальные достижения и позиции, а в случаях их утраты — предпринять усилия к их восстановлению [19, 20], а также относительно устойчивое стремление пациента к преодолению болезни, отражающее степень его готовности и возможности для реализации своих личностных и социальных потребностей.

Изучение психологического адаптационного потенциала (адаптационного потенциала личности) предусматривает анализ характеристик, представляющих структуру личности, особенностей их соотношения как между собой, так и с внешними факторами, а также, с нашей точки зрения, — уточнение их роли в формировании «структурного дефицита» и/или интрапсихического конфликта и личностных защитных образований. Этим вопросом уделяется много внимания различными психологическими школами, из числа которых психодинамические и когнитивно-поведенческие являются наиболее продуктивными. В частности, такой подход широко используется сотрудниками института им. В.М. Бехтерева при анализе структуры пограничных состояний [11, 12]. Хотя чаще работы по когнитивно-бихевиоральной терапии шизофрении посвящены её использованию для воздействия на остаточную резистентную симптоматику, интерес представляют также исследования её влияния на социальное функционирование этих больных [7].

Средовой (внешний) адаптационно-компенсаторный потенциал — это степень имеющихся у пациента возможностей, обеспечивающих адекватный характер его взаимодействия с социальным окружением и соответствие реальным жизненным требованиям.

Таким образом, важным элементом данной концепции является необходимость для развития заболевания преморбидной адаптационной чувствительности, сформированной под влиянием биологических и социальных факторов. Исходя из вышесказанного, целесообразным представляется рассмотрение ранних дезадаптивных схем в структуре неспецифических признаков уязвимости, обуславливающих в последующем течении жизни индивидуума недостаточность адаптивно-

компенсаторных механизмов. Используемое в психотерапевтической практике понятие о «дезадаптивных схемах» можно представить как терминологическое отражение особенностей преморбидной социализации индивидуумов, которое в значительной мере обуславливает уровень преморбидной социальной адаптации, а, при наличии исходных дефицитарных (неконструктивных) явлений, увеличивает негативные тенденции проявления и течения возникшего в дальнейшем заболевания. В качестве схемообразующих можно рассматривать также преморбидные негативные семейные факторы, как отмечаемая со сторо-

ны референтных лиц по отношению к будущему больному гиперпротективность, социальная дистанция, эмоциональная дистанция.

Можно предположить, что дезадаптивные схемы, будучи результатами длительного психосоциального преморбидного воздействия, которое снижает барьеры уязвимости и диатеза, в значительной степени сохраняют свою актуальность и в процессе болезни. С этой точки зрения они являются фактором дополнительного риска, снижающим адаптационный потенциал пациента и способствующим обострению или рецидивированию заболевания.

Литература

1. Александровский Ю.А. Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства. — М., Литтерра. — 2010. — 272 с.
2. Александровский Ю.А. Состояния психической дезадаптации и их компенсация. — М., Наука. — 1976. — 272 с.
3. Анохин П.К. Системный анализ интегративной деятельности нейрона / ред. П.К. Анохин. — Москва, Наука. — 1974. — 157 с.
4. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. — Л., Наука. — 1988. — 270 с.
5. Богомолов А.М. Личностный адаптационный потенциал в контексте системного анализа // Психологическая наука и образование. — 2008. — № 1. — С. 67-73.
6. Вальдман А.В. Психотерапия невротических расстройств (экспериментально-теоретический и клинико-фармакологический анализ). А.В. Вальдман, Ю.А. Александровский. — М., Медицина. — 1987. — 287 с.
7. Гурович И.Я., Папсуев О.О. Дифференциация подходов к изучению нарушений социального функционирования у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и инструментарий для его оценки // Социальная и клиническая психиатрия. — 2015. — Т. 25. — № 2. — С. 9-18.
8. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология). — М., Государственное издательство медицинской литературы. — 1962. — 176 с.
9. Добряк С.Ю. Динамика психологической адаптации курсантов на первом и втором году обучения в военном вузе: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. — СПб. — 2004.
10. Еричев А.Н., Моргунова А.М., Коцюбинский А.П. Когнитивно-поведенческая психотерапия больных с параноидным бредом. — Российский психиатрический журнал. — 2011. — № 4. — С. 45-50.
11. Караваева Т.А. Клинические и биосоциальные характеристики дифференциальной диагностики невротических и неврозоподобных расстройств (сообщение 1) / Т.А. Караваева, И.Н. Бабурин, Е.А. Колотильщикова, Е.Б. Мизинова, Е.В. Шульц // Психическое здоровье. — 2011. — № 8. — С. 48-53.
12. Караваева Т.А. Клинические и биосоциальные характеристики дифференциальной диагностики невротических и неврозоподобных расстройств (сообщение 2) / Т.А. Караваева, И.Н. Бабурин, Е.А. Колотильщикова, Е.Б. Мизинова, Е.В. Шульц // Психическое здоровье. — 2011. — № 9. — С. 42-46.
13. Коновалова Н.Л. Предупреждение нарушений в развитии личности при психологическом сопровождении школьников. — СПб. — 2000. — 232 с.
14. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Мазо Г.Э. Аутохтонные непсихотические расстройства / под ред. А.П. Коцюбинского. — СПб, СпецЛит. — 2015. — 495 с.
15. Коцюбинский А.П., Скорик А.И., Аксенова И.О., Шейнина Н.С., Зайцев В.В., Аристова Т.А., Бурковский Г.В., Бутома Б.Г., Чумаченко А.А. Шизофрения: уязвимость — диатез — стресс — заболевание. — СПб, Гиппократ+. — 2004. — 336 с.
16. Овчинников Б.В., Дьяконов И.Ф., Богданова Л.В. Психическая предпатология. Превентивная диагностика и коррекция. — СПб., ЭЛБИС-СП(б). — 2010. — 368 с.
17. Посохова С.Т. Настольная книга практического психолога. — М., АСТ. — 2008. — 671 с.
18. Свердлов Л.С., Скорик А.И., Галанин И.В. К проблеме предупреждения рецидивов при шизофрении // Ранняя реабилитация психически больных: Сб. науч. трудов / Под ред. В.М. Волвика. — Л. — 1985. — С. 47-54.
19. Семенова Н.Д. Мотивационные факторы и психосоциальная терапия шизофрении. — Социальная и клиническая психиатрия. — 2009. — № 2. — С. 76-82.
20. Семенова Н.Д., Гурович И.Я. Модуль формирования мотивации к реабилитации больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. — Социальная и клиническая психиатрия. — 2014. — № 4. — С. 31-36.
21. Ярзуткин С.В. Стабильность и динамика темпераментального и личностного уровней

- индивидуальности: автореф. дис. ... канд. психол. наук: 19.00.01. — Москва. — 2001. — 165 с.
22. Beck A.T., Rector N.A., Stolar N., Grant P. *Schizophrenia: cognitive theory, research, and therapy.* — New York, London. — The Guilford Press. — 2008. — 415 pp.
 23. Brown S., Barraclough B., Inskip H. *Causes of the excess mortality of schizophrenia.* — *British Journal of Psychiatry.* — 2000. — Vol. 177. — P. 212-217.
 24. Grant P.M., Beck A.T. *Defeatist beliefs as a mediator of cognitive impairment, negative symptoms and functioning in schizophrenia.* — *Schizophrenia Bull.* — 2009. — Vol. 35. — P. 798-806.
 25. Maj M. *Psychiatric diagnosis: pros and cons of prototypes vs. operational criteria.* — *World Psychiatry.* — 2011. — Vol. 10. — P. 81-82.
 26. Rossler W., Salize H.J., van Os J., Riecher-Rossler A. *Бремя шизофрении и психотических расстройств в странах Евросоюза (расширенный реферат).* — *Психиатрия и психофармакотерапия.* — 2006. — С. 53-57.
 27. Zubin J., Spring B. *Vulnerability—a new view of schizophrenia.* — *J. Abnorm. Psychol.* — 1977. — Vol. 86. — P. 103-126.

Сведения об авторах

Александр Петрович Коцюбинский — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных. НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: ak369@mail.ru

Александр Николаевич Еричев — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных. НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: erichevalex@gmail.com

Клайман Василий Олегович — студент, Санкт-Петербургский Государственный Университет. E-mail: v.o.klaiman@gmail.com

Шмони́на Ольга Дмитриевна — социальный работник, НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: o.shmonina@gmail.com

Кросскультуральные аспекты психотерапии (литературный обзор)

Овчинников А.А.¹, Султанова А.Н.¹, Киселева Л.Т.²

¹ ГБОУ ВПО «Новосибирский ГМУ» МЗ РФ,

² ФГОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет»

Резюме. На современном этапе развития психиатрии вопросы кросскультуральных различий не утратили своего значения, а приобрели более глубокие, более обостренные черты в связи с усилением миграции, с повсеместным повышением интереса к своей культуре, к своим корням. На первый план, конечно же, здесь выступают те особенности культур, которые играют главенствующую роль в альянсе «терапевт-пациент». Мигранты, приезжающие в Россию, в большей части относятся к культуре, проповедующей ислам. И в этом аспекте рассмотрены такие вопросы как гендерные различия и особенности иерархической системы в семьях, проблема дихотомии индивидуализма/коллективизма, вопросы стигматизации, религии. Отдельное внимание уделяется необходимости участия в психотерапевтических сеансах культурного посредника, который будет помогать как в переводе, так и в декодификации культурных проблем.

Ключевые слова: кросскультуральные различия, миграция, гендерные различия, индивидуализм, коллективизм, стигматизация, религия, культурный посредник.

Cross-cultural aspects of psychotherapy (literature review)

Ovchinnikov A.A.¹, Sultanova A.N.¹, Kiseleva L.T.²

¹Novosibirsk State Medical University,

²Novosibirsk State Pedagogical University

Summary. At the current stage of development of psychotherapy problems of cross-cultural differences have not lost their meaning, but have acquired deeper features due to increase of migration, overall rise of interest in our culture, our origin. In the foreground are the culture peculiarities which play an important role in the alliance "therapist-patient". Migrants coming to Russia are mostly of Islamic culture and from the point of this aspect the article focuses on such problems as gender differences, especially the features of family hierarchical system, the problem of dichotomy of individualism/collectivism, stigmatization and religion issues. The paper points out the necessity of psychotherapy sessions with a cultural intermediary who will participate in translating as well as in decodification of cultural problems.

Key words: cross-cultural differences, migration, gender differences, individualism/collectivism, stigmatization, religion, cultural intermediary.

Трудовые мигранты (в зарубежной литературе «экономические мигранты») сталкиваются с индивидуальными и структурными барьерами медицинского обслуживания в принимающих странах, особенно остро стоит данная проблема среди контингента нелегальных мигрантов. В настоящее время назрела стратегическая необходимость по улучшению структуры системы здравоохранения и социальной политики. Здоровье было признано в качестве основополагающего права человека, независимо от пола, политической принадлежности, социального класса или этнической принадлежности, а также права на минимальные условия благополучия, в том числе оказания медицинской помощи и государственных услуг для всех людей [41]. Реформы в политической и социальной системе многих стран, с учетом все увеличивающуюся миграционную популяцию населения, также имели влияние как на систему здравоохранения, так и на пользователей медицинских услуг [21]. Уровень доступа к услугам здравоохранения считается определяющим фактором неравенства в отношении здоровья [34].

С точки зрения предоставления таких услуг работает обратный закон здравоохранения Тюдора Харт [29], который гласит, что группы населения с самой высокой медико-санитарной потребностью являются наиболее лишенными и уязвимыми группами общества, в то время как наиболее богатые и благополучные социальные слои населения с меньшей потребностью в лечебно-профилактических мерах имеют больший доступ к услугам здравоохранения. В отношении доступа к услугам здравоохранения и использования медицинских услуг были разработаны концептуальные тезисы, акцентирующие внимание на необходимости анализа доступности услуг здравоохранения, характеристик систем здравоохранения, а также анализа полученных результатов: на входе (анализ факторов, влияющих на использование службы) и на выходе (состояние физического и психического здоровья) [4, 9, 10]. Танахши в 1978 году [40] предложил принципиальную модель охвата медицинского обслуживания и утилизации, и наметил несколько аспектов, связанных с использованием медицинских услуг с точки

зрения взаимодействия между конкретным аспектом оказания услуг (мощностью обслуживания) и характеристиками целевой группы населения (целевая служба).

Хотя международная миграция весьма неоднородна, она происходит в основном по экономическим причинам [25]. Экономические мигранты определяются как люди в трудоспособном возрасте (16-65 лет), родившиеся за пределами страны, в которой они работают или проживают постоянно или в течение длительного периода времени. Странами выхода трудовых мигрантов чаще являются развивающиеся страны (Латинская Америка, Восточная Европа, Африка и Азия) [5]. Исследования подчеркивают, что до прибытия мигранты характеризуются хорошим состоянием здоровья, но часто состояние мигрантов ухудшается в результате миграционного процесса и по причине неблагоприятных условий жизни и опыта работы в принимающей стране [6].

Миграция и изменение места жительства являются двумя основными явлениями, которые присущи культуральным и социальным изменениям, происходящим в нашем современном индустриальном мире. Многонациональное и поликультурное общество — это реальность, которая нуждается в постоянной сосредоточенности и сложном ответе от психиатрии, психологии и наук, призванных облегчать душевные муки людей, вне зависимости от их культуральной принадлежности. В терапевтических отношениях с представителем «другой культуры» одной из ключевых переменных будет являться культура и от психотерапевта потребуются умение перестроить себя с большой гибкостью и особой чувствительностью под культуральные особенности пациента — представителя иной культуры. Психотерапевтам необходимо знать обычаи, верования, ценности, гендерные и другие аттитюды своих пациентов с целью избегания искажения при интерпретации действий и высказываний пациентов [37].

Психическое здоровье и психологическое благополучие находятся под высоким влиянием этнических и культуральных ценностей и установок, а также опытом миграции [11, 15, 24]. Лингвистический барьер (не только вербальный, но и невербальные различия в коммуникации), отсутствие информации о системе здравоохранения в принимающей стране, особенности предоставления медицинской помощи, различия в культуральных убеждениях и чувство быть «непонятым» являются центральными проблемами в здравоохранении лиц с миграционным фоном [7, 14]. Эти факторы могут иметь большую значимость при некоторых хронических состояниях, в которых изменение образа жизни является основополагающим для достижения длительной и стойкой ремиссии. Для обеспечения успешных изменений в образе жизни, пациенты должны быть соответствующим образом проинформированы. Эффективный способ информирования пациентов обеспечивается путем предоставления пациенту информационных материалов (например, брошюр),

которые увеличивают знания о возможных путях протекания заболевания, о методах профилактики и дополнения к тому лечению, которое назначено доктором, а, следовательно, данный метод является заметным дополнением к консультации [35]. Информационный материал для пациентов может помочь формированию адекватной внутренней картины болезни, внутренней картины здоровья и повысить уровень комплаентности [26, 38]. Кроме того, информационный материал помогает пациентам осознавать их собственные предпочтения, поскольку в брошюрах приведены различные варианты лечения и обеспечивается, соответственно, возможность принимать обоснованные решения. Проблемы возникают, когда пациентами являются лица с миграционным фоном и простой перевод пациенту информационных материалов на родной язык мигранта не может быть удачным решением, поскольку тут мы имеем дело с культурными барьерами. Понимание понятий «здоровье» и «болезнь» зависит от социокультурного контекста страны, и, следовательно, культурально чувствительными являются информационные материалы, которые предназначены для удовлетворения потребностей мигрантов [33]. Данный вопрос является очень актуальным, но в нашей стране нет программ, направленных на культурную адаптацию информационных материалов для пациентов. Исследователи из Германии поставили целью своей программы обеспечить высокое качество процесса культурной адаптации (как следствие культурных особенностей пациента) информационных материалов для пациентов с целью повышения уровня комплаентности и эффективности терапии пациентов [31].

Кросскультурные различия интересовали ученых с первобытных времен. О различиях в поведении и нравах указывали такие ученые, как Геродот, Гиппократ, Монтескье и многие другие [2, 3]. Эдуард Бернетт Тейлор 1871 году опубликовал работу «Первобытная культура», в которой он объясняет понятие «культура» как набор убеждений, способностей и привычек, которые человек обязательно приобретает поскольку он принадлежит к данному обществу [42]. Beneduce [13] приводит подробное описание развития этнопсихиатрии. Зарождение транскультуральной психиатрии восходит к публикациям Краепелин, анализа его исследований *dementia praecox* [32]. На современном этапе развития этнопсихиатрии вопросы кросскультуральных различий не утратили своего значения, а приобрели более глубокие, более обостренные черты в связи с усилением миграции, с повсеместным повышением интереса к своей культуре, к своим корням. На первый план, конечно же, здесь выступают те особенности культур, которые играют главенствующую роль в альянсе «терапевт-пациент». Рассмотрим некоторые из них.

Гендерные различия и особенности иерархической системы в семьях. В процессе психотерапии в контексте терапевт-пациент гендерные различия могут иметь огромное значение у предста-

вителей культур, проповедующих Ислам. Очень ярко эти различия прослеживаются в арабской культуре и культурах, проповедующих Ислам: мужчина является однозначно главой семьи, владеет огромным авторитетом среди всех ее членов, а женщина полноценно должна выполнять домашние обязанности и воспитывать детей и в рамках такой перспективы развод рассматривается как клеймо. Но если все же развод случается, то женщина теряет детей — они остаются с отцом, и на разведенной женщине может жениться либо вдовец, либо ей уготована роль второй жены. Тем не менее, мужская роль в этих культурах тоже имеет свои особенности. Существует своеобразная иерархическая система уважения, подчинения: глава семьи находится под отцовским авторитетом. В этих обществах очень большое значение уделяют уважению старших, которых рассматривают, как носителей мудрости и жизненного опыта. Опираясь на вышесказанное, терапевт в процессе своей работы должен учитывать эти важные аспекты культуры и обратить внимание на неуместность сведения к минимуму власти родителей и изменение иерархической структуры семьи. Относительно гендерного аспекта психотерапия женщины-мусульманки тоже имеет свои особенности. Прямой взгляд женщины в этих культурах говорит о сексуальной доступности, поэтому этим пациенткам характерен взгляд вниз, который не нужно интерпретировать как повышенную застенчивость или неуверенность в себе. Несомненно, психотерапевтическая работа женщины-психотерапевта и мужчины-пациента, представителя мусульманской культуры будет достаточно сложна, что связано как раз с гендерными особенностями в этих культурах [8].

Проблема дихотомии индивидуализма/коллективизма в этнопсихиатрии. Дж. Брунер обратил внимание на ориентированность представителей одних культур на коллектив, а для других — личные цели являются более предпочтительными, чем групповые [1]. Здесь также огромное значение играют исламские верования, которые глубоко влияют как на арабский образ жизни, так и на образ жизни других народов, проповедующих Ислам. Основные тезисы Корана призывают к жалости, смирению и состраданию к человеческим существам, и подчеркивают важность терпения, верности и контроль импульсов и желаний. Большое значение придается воспитанию у членов общества заботы о других. Этот фактор следует принимать во внимание, если психотерапевт принадлежит к индивидуалистическому типу общества, где человек принимает решения и действует в соответствии со своими личными целями, предпочитая их целям общественным. Я определяется в индивидуалистических культурах как независимая, способная выжить вне группы единица, ярко выражена психологическая эмансипация от родителей. В этих культурах велико значение чувства вины, как регулятора поведения; действия оцениваются и осуждаются самим человеком в соответствии с интернализированными нрав-

ственными нормами. Противоположностью являются культуры, проповедующие ценности ислама и представляющие собой культуры стыда, и у человека формируется привычка соотносить свои действия с моральными оценками окружающих. В культурах с высокой значимостью стыда как регулятора поведения его члены больше боятся изгнания из общности, чем насилия. По этой причине при общении с пациентом из коллективистических культур с высокой значимостью стыда очень важно отталкиваться от культурного фона и рекомендуется привлечь других членов семьи к участию в терапевтических сессиях. Присутствие другого члена семьи не должно рассматриваться как признак зависимости, а должно восприниматься как естественная потребность в данной культуре. Психотерапевт должен быть готов к тому, что в культурах коллективистического типа члены семьи ожидают быть привлеченными к психотерапевтическому процессу и будут прилагать все усилия, чтобы решить проблему, связанную с членом их общины [8].

Dwairy предлагает использовать метод, который он называет “анализ культуры”; метод, который может быть очень полезен, когда пациент относится к культуре, в которой общность важнее, чем индивидуальность [22]. В таком обществе человек знает, что потребности, желания, инстинкты, ценности и суждения коллективные, а не индивидуальные: человек должен выключить свои собственные желания (или выражать их, когда он находится наедине). Вероятное последствие в таких культурах — это возникновение конфликта между семейными (или общественными) ценностями и подавляемыми индивидуальными потребностями и желаниями. Поэтому, вместо того, чтобы иметь дело с репрессированным содержанием, психотерапевт должен помочь клиенту найти альтернативные ценности, менее строгие, но все еще в пределах его собственной системы верований, и приближенные к его личным нуждам. Это положение согласуется с подходом Бека, который утверждает, что гнетущие мысли должны быть заменены на более функциональные [12]. Терапевту следует иметь в виду, что в обществе, где индивиду приходится репрессировать свои желания, потребности и суждения, гораздо важнее развитие компетенций и навыков, нежели защитных механизмов. Как считает автор, счастье действительно связано с культурой и обладает социальной приемлемостью [23].

Проблема стигматизации. Еще один важный аспект, который необходимо учитывать при работе с пациентами, принадлежащими к другой культуре, это возможность стигматизации роли, приписываемой психотерапевту. Женщины, в частности, могут почувствовать, что их брак может оказаться под угрозой из-за терапевтических отношений. Пациенты из арабских и из мусульманских стран могут относиться с недоверием к психотерапевту, и одной из причин такого поведения может быть игнорирование психотерапевтом религиозного значения фактов, происходящих в

их жизни. Сами пациенты считают, что их религию необходимо уважать, так как она является источником утешения и облегчения. Поскольку депрессивная симптоматика у этих пациентов чаще сопровождается ощущением давления в груди или болями в животе, т.е. физическими симптомами, то эти пациенты ожидают получить рецепты на медикаменты и не видят необходимости обсуждать свои личные проблемы с психотерапевтом [18].

Депрессивные, маниакальные и гипоманиакальные пациенты с нарушением настроения на вопрос: «Чувствуют ли они грусть или радость» отвечали очень лаконично: «Нет» или «Не знаю». То же самое можно сказать и о когнитивных симптомах, связанных с чувством вины и неуверенностью в Self-системе [8]. Часто пациенты-мусульмане прибегают к безличному и довольно формальному стилю общения при описании своих симптомов. Это связано со сложностью раскрытия перед незнакомым человеком своих личных проблем, а также у этих пациентов присутствует страх испортить репутацию своей семьи. И тут неопытный культурно-универсально настроенный психотерапевт может решить, что он столкнулся с сопротивлением [8].

Dwaigy [22] предлагает своеобразную «терапию метафоры» для арабских пациентов. С его точки зрения такая терапия может предоставить доступ к неосознаваемому содержанию. Этот метод особенно функционален у пациентов с низко развитым уровнем индивидуализма, с большим креном в сторону коллективизма и для которых процесс открытой проработки репрессированного содержания будет проблематичен. Основной принцип терапии метафоры заключается в том, что проблемы должны быть представлены посредством культурально близких для пациента метафор (для арабов и народов, исповедующих Ислам удобен очень метафорический язык Корана), и решения должны быть обличены в символических терминах, которые могут быть применены к действительности. Dwaigy [25] иллюстрирует пример и возможную интерпретацию: арабский пациент, который подавляет гнев к своим родителям, чувствует себя подобно плотине, окруженной засушливым пейзажем, и вынужденный сдерживать увеличивающееся гидравлическое давление: риск, который он чувствует, является риском взрыва и следующего разрушения окрестности. Когда врач просит подумать о решении при помощи этого образа, пациент отвечает, что отверстия в плотине помогли бы воде медленно течь, и земля извлекла бы пользу от воды и тогда природа станет зеленой и процветающей. Через ту же метафору, пациент узнает, что его гнев по отношению к родителям может помочь ему улучшить, а не повредить отношения с ними. Осознание через метафору своих проблем и путей конструктивного решения этих проблем помогает пациенту постепенно изменить свое поведение по отношению к родителям и найти хороший компромисс во взаимоотношениях с ними.

Религия. Религиозные аспекты имеют огромное значение в жизни мусульман. Психотерапевт, пациентом которого является представитель мусульманской культуры, должен быть компетентен в основах мировоззрения своих пациентов и знать пять основных принципов ислама. Во-первых, мусульмане верят в одного Бога и в Мохаммеда, его Пророка; во-вторых, мусульманин должен ежедневно прочитывать пятиразовые молитвы после определенного омовения. Знание этих двух предписаний может иметь огромное значение при психотерапии: например, психотерапевты могутощрять человека заботиться о себе, опираясь на вышесказанные догмы в мусульманской культуре. По мнению ученых, медитации и молитвы могут играть роль психологической поддержки в период трудности, и они могут быть использованы в терапии: если пациент просит помолиться перед терапевтом, то такой запрос должен быть выполнен [19, 20]. Третий принцип ислама—это пост в месяц Рамадана. Для мусульманина пост преследует многие задачи, и главные из них—это очистить душу и тело, воспитать самоконтроль, а также испытать себя на месте тех бедняков, которые вынуждены ежедневно испытывать голод. Опять же мы здесь прослеживаем особенности коллективистской культуры. Четвертый принцип говорит, что мусульманин должен помочь нуждающимся людям через милосердие; пятый—это поездка в Мекку один раз в жизни. Согласно Carter и Rashidi [19,20], следующие подходы могут помочь урегулировать западные и восточные принципы:

1. Гуманистический подход Роджерса включает различные понятия, которые совместимы с мусульманскими системами взглядов: подлинность, честность, безусловное позитивное внимание, принятие, сочувствие, понимание, активное слушание.

2. Когнитивная психотерапия, которая принимает во внимание эмоции и ценности каждого человека, чтобы идентифицировать конструктивные действия, приводящие к личному счастью. Целями когнитивного подхода является выявление дисфункциональных мыслей и обучение пациентов быть объективными, без сочувствия к другим или себе. Правильные решения и продуктивные действия становятся возможными благодаря использованию рациональных мыслей. Как правило, рекомендуется представлять терапевта, как авторитетную личность, который в состоянии показать, что должно быть сделано для того, чтобы решить проблему пациента. Арабская община и народы, исповедующие ислам, часто показывают внешний (экстернальный) локус контроля. Это означает, что ответственность за результаты своей деятельности люди склонны приписывать внешним силам. В мусульманских культурах внешний локус контроля поддерживается сильно развитой верой в джиннов, в колдовство и дурной глаз [8].

Культурное посредничество. Контакт с пациентом, который происходит из совершенно отлич-

ного культурного контекста и который не может говорить на языке принимающей страны, возможен, но здесь требуется помощь культурного посредника. Культурный посредник может помочь как в переводе, так и в декодификации культурных проблем, связанных с травматическим опытом. Beneduce [13] предлагает некоторые правила, которые следует соблюдать для успешного культурно-языкового посредничества: терапевту следует отказаться от типичных двойных отношений, и обратить внимание на перенос и контрперенос, вызванных присутствием посредника; терапевту придется справляться с фрустрацией, возникающей у посредника; посредник должен попытаться определить личные конфликты, проявляющиеся в терапевтической сессии, возможно, ему даже потребуется помощь со стороны психотерапевта. Как утверждают авторы, чувство глубокого уважения между посредником и психотерапевтом является основой сотрудничества и в большей мере определяет успех психотерапии в таком формате. Nathan [36] создал *ethno-психоаналитический* инструмент, который подразумевает привлечение, с одной стороны различных профессионалов (докторов, психиатров, психологов) каждый со своим культурным фоном, и, с другой стороны, пациент может привести любого человека в группу (то есть родственников, друзей или соседей), и они все попытаются построить новый общий фон. Salvatore Inglese объясняет, что цель такого формата работы состоит в том, чтобы создать своеобразный контейнер группы, где пациент может утвердиться, как если бы он был в пределах своей оригинальной культурной структуры. Функция контейнера крайне важна, потому что перемещение, миграция неизбежно влечет за собой расшатывание, изменение культурных рамок пациента [36]. Любая проблема пациента, с которой он приходит в группу, анализируется с нескольких точек зрения и интерпретируется по-разному, пока не будет представлена близкая для пациента переформулировка проблемы.

Проблема терапии детей-мигрантов. Ассоциация детских и подростковых врачей-психиатров разработала анкету, направленную на выяснение потребностей в лечении детей-мигрантов.

К 2015 году, говорят авторы статьи, одна треть больниц, адаптирована к диагностическим и психотерапевтическим вмешательствам мигрантов. Однако исследователи акцентируют внимание на лингвистической проблеме, возникающей в процессе диагностики и терапии, которая заключается в неадекватном понимании психолого-психиатрической проблемы родителями, в языковом барьере и уровне клинических знаний пациента. Профессиональная подготовка компетентных в культуре переводчиков было бы решением как лингвистической, так и проблемы культуральной адаптации детей-мигрантов и их родителей [39].

Профилактические меры на современном этапе среди миграционного контингента лиц. Анализ работ, направленных на изучение психолого-психиатрических проблем, позволяют констатировать тот факт, что среди мигрирующего населения высокий риск суицидального поведения [16, 17, 27, 30]. Исследователи в Нидерландах апробируют профилактическое направление в форме Интернет-самопомощи, которая основана на принципах когнитивно-поведенческого направления. Экспериментальная группа, состоящая из турецких мигрантов, получит прямой доступ к интервенции, длительностью в шесть месяцев. Основной целью разрабатываемой программы является сокращение частоты и интенсивности суицидальных мыслей. Авторы считают, что возможны и дополнительные благоприятные последствия для мигрирующего населения от внедрения предлагаемой ими профилактической программы: снижение самоповреждающего поведения, попыток самоубийства, атрибутов, идей самоубийства, уменьшение тревожно-депрессивной симптоматики, повышение качества жизни, уровня комплаентности [28].

Заключение. Миграционные процессы объединяют представителей различных народов на одной территории. Однако, существуют основные характеристики культур, которые кардинально отличаются индивидов. В такой поликультурной стране, как Россия, необходимо рассматривать именно культуру как ключевую переменную, которая играет важнейшее значение в ракурсе диагностических психотерапевтических мероприятий.

Литература

1. Брунер, Дж. Психология познания: За пределами непосредственной информации. — М. — 1977. — С. 48-64.
2. Коул, М. Культурно-историческая психология. — М. — 1997. — С. 22.
3. Монтестье, Ш. Избранные произведения. — М. — 1955. — С.412.
4. Aday L.A., Andersen R. A framework for the study of access to medical care. — *Health Serv. Res.* — 1974. — Vol. 9. — P. 208-220.
5. Agudelo-Suarez A., Gil-Gonzalez D., Ronda-Perez E., Porthé V., Paramio-Perez G., Garcia A.M., Gari A. Discrimination, work and health in immigrant populations in Spain. — *Soc. Sci. Med.* — 2009. — Vol. 68. — P. 1866-1874.
6. Agudelo-Suárez A.A., Ronda-Pérez E., Gil-González D., Vives-Cases C., García A.M., García-Benavides F., Ruiz-Frutos C., Lopez-Jacob M.J., Porthé V., Sousa E. The migratory process, working conditions and health in immigrant workers in Spain (the ITSAL project). — *Gac. Sanit.* — 2009. — Vol. 23. — P. 115-121.
7. Agudelo-Suárez A.A., Gil-González D., Vives-Cases C., Love J.G., Wimpenny P., Ronda-Pérez E. A metasynthesis of qualitative studies regarding opinions and perceptions about barriers and determi-

- nants of health services' accessibility in economic migrants. — *BMC Health Serv Res.* — 2012. — Vol. 12. — P. 461.
8. Al-Krenawi A., Graham J.R. Culturally sensitive social work practice with Arab clients in mental health settings. — *Health Social. Work* — 2000. — Vol. 25. — P.9-22.
 9. Andersen, R.M., McCutcheon A., Aday L.A., Chiu G.Y., Bell R. Exploring dimensions of access to medical care. — *Health Serv.Res.* — 1983. — Vol. 18. — P.49-74.
 10. Andersen R.M. Revisiting the behavioral model and access to medical care: does it matter? — *J. Health Soc. Behav.* — 1995. — Vol. 36. — P. 1-10.
 11. Assion, H.J. In: *Migration und seelische Gesundheit.* — Berlin: Springer. *Migration und psychische Krankheit.* — 2005. — P. 133-144.
 12. Beck A.T. *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects.* — New York: Hoeber. — 1967. — P. 25-51.
 13. Beneduce R. *Etnopsichiatria. Sofferenza mentale e alterità fra storia, dominio e cultura.* — Roma: Carocci. — 2007. — P. 98-104.
 14. Bermejo I., Hölzel L.P., Kriston L., Härter M. Subjektiv erlebte Barrieren von Personen mit Migrationshintergrund bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsmaßnahmen. — *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* — 2012. — Vol. 55. — P. 944-953.
 15. Bhui K., Stansfeld S., Hull S., Priebe S., Mole F., Feder G. Ethnic variations in pathways to and use of specialist mental health services in the UK: systematic review. — *BJP.* — 2003. — Vol. 182. — P. 105-116.
 16. Blum R., Sudhinaraset M., Emerson M.R. Youth at risk: suicidal thoughts and attempts in Vietnam, China, and Taiwan. — *J. Adolesc. Health.* — 2012. — Vol. 50(3). — P. 37-44.
 17. Carli V., Mandelli L., Zaninotto L., Iosue M., Hadlaczky G., Wasserman D., Hegerl U., Värnik A., Reisch T., Pfuhlmann B., Maloney J., Schmidtke A., Serretti A., Sarchiapone M. Serious suicidal behaviors: socio-demographic and clinical features in a multinational, multicenter sample. — *Nord J. Psychiatry.* — 2014. — Vol. 68(1). — P. 44-52.
 18. Caroppo E., Janiri L., Cianconi P. *Psichiatria e migrazione.* In: Balestrieri M. — *Manuale di psichiatria.* Roma: Il Pensiero Scientifico — 2007. — P. 9.
 19. Carter D.J. Theoretical model of psychotherapy: eastern Asian-Islamic women with mental illness. — *Health Care Women Int.* — 2003. — Vol. 24. — P. 399-413.
 20. Carter D.J., Rashidi A. East meets West. Integrative psychotherapy approaches for Muslim women. — *Holist. Nurs Pract.* — 2004. — Vol. 18(3). — P. 152-159.
 21. Daniels N. Toward ethical review of health system transformations. — *Am. J. Public Health.* — 2006. — Vol. 96(3). — P. 447-451.
 22. Dwairy M. Culture analysis and metaphor therapy with Arab-Muslim clients. — *J. Clin. Psychol.* — 2009. — Vol. 65. — P. 199-209.
 23. Dwairy M. Toward psycho-cultural approach in middle-eastern societies. — *Clin. Psychol. Rev.* — 1999. — Vol. 19. — P. 909-915.
 24. Ekman S.L., Emami A. Cultural diversity in health care. — *Scand. J. Caring. Sci.* — 2007. — Vol. 21. — P. 417-418.
 25. *Employment and working conditions of migrant workers.* <http://www.eurofound.europa.eu/docs/ewco/tn0701038s/tn0701038s.pdf>.
 26. Engers A.J., Jellema P., Wensing M., Van der Windt D.A., Grol R., Van Tulder M.W. Individual patient education for low back pain. — *Cochrane Database Syst Rev.* — 2008. — Vol. 31. — P. 1023-1032.
 27. Eskin M., Ertekin K., Dereboy C., Demirkiran F. Risk factors for and protective factors against adolescent suicidal behavior in Turkey. — *Crisis.* — 2007. — Vol. 28(3). — P. 131-139.
 28. Eylem O., van Straten A., Bhui K., Kerkhof A. Protocol: Reducing suicidal ideation among Turkish migrants in the Netherlands and in the UK: effectiveness of an online intervention. — *Int. Rev. Psychiatry.* — 2015. — Vol. 27(1). — P. 72-81.
 29. Fiscella K., Shin P. The inverse care law: implications for healthcare of vulnerable populations. — *J. Ambul. Care Manage.* — 2005. — Vol. 28(4). — P. 304-312.
 30. Garcia C., Skay C., Sieving R., Naughton S., Bearinger L.H. Family and racial factors associated with suicide and emotional distress among latino students. — *J. Sch. Health.* — 2008. — Vol. 78(9). — P. 487-495.
 31. Hölzel L.P., Ries Z., Zill J.M., Kriston L., Dirmaier J., Härter M., Bermejo I. Development and testing of culturally sensitive patient information material for Turkish, Polish, Russian and Italian migrants with depression or chronic low back pain (KULTINFO): study protocol for a double-blind randomized controlled trial. — *Trials.* — 2014. — Vol. 15. — P. 265.
 32. Kraepelin E. *Trattato di psichiatria.* — Milano: Vallardi. — 1907. — P. 49-63.
 33. Kreps G.L., Sparks L. Meeting the health literacy needs of immigrant populations. — *Patient Educ Couns.* — 2008. — Vol. 71. — P.328-332.
 34. Macinko J., Starfield B., Shi L. The contribution of primary care systems to health outcomes within Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) countries, 1970-1998. — *Health Serv. Res.* — 2003. — Vol. 38(3). — P. 831-865.
 35. McPherson C.J., Higginson I.J., Hearn J. Effective methods of giving information in cancer: a systematic literature review of randomized controlled trials. — *J. Public. Health.* — 2001. — Vol. 23. — P. 227-234.
 36. Nathan T. *Principi di etnopsicoanalisi.* — Torino: Bollati Boringhieri. — 1996. — P.86-89.
 37. Rumbaut R.G. Assimilation and its discontents: between rhetoric and reality. — *Int. Migr. Review* 1997. — Vol. 23(4). — P. 923-960.
 38. Stacey D., Bennett C.L., Barry M.J., Col N.F., Eden K.B., Holmes-Rovner M., Llewellyn-Thomson H., Lyddiatt A., Légaré F., Thomson R. Deci-

- sion aids for people facing health treatment or screening decisions. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Vol. 5. — P. 10-15.
39. Siefen G., Kirkcaldy B., Adam H. *The treatment needs of migrant children according to child and adolescent psychiatrists from medical clinics and in private practice.* — *Z. Schepker Kinder Jugendpsychiatrie Psychother.* — 2015. — Vol. 43(2). — P. 115-122.
40. Tanahashi T., *Health service coverage and its evaluation.* — *Bull World Health Organ.* — 1978. — Vol. 56(2). — P. 295-303.
41. *The Universal Declaration of Human Rights.* <http://www.un.org/en/documents/udhr/>.
42. Tylor E.B. *Primitive culture. Researches into the development of mythology, philosophy, religion, language, art and custom.* — London: Murray. — 1871. — P. 69-72.

Сведения об авторах

Овчинников Анатолий Александрович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ГБОУ ВПО Новосибирский ГМУ МЗ РФ. E-mail: anat1958@mail.ru

Султанова Аклима Накиповна — к.м.н., доцент кафедры клинической психологии ГБОУ ВПО Новосибирский ГМУ МЗ России. E-mail: sultanova.aklima@yandex.ru

Киселева Лилия Тимофеевна — к.м.н., доцент, профессор кафедры логопедии и детской речи ФГОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет». E-mail: sikoruk@mail.ru

Является ли «эквивалентная хлорпромазиновая» доза в психофармакотерапии отражением хорошей клинической практики?

Попов М.Ю.¹, Козловская П.В.²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Резюме. Принципы проведения адекватной фармакотерапии в психиатрии предполагают, что при замене базового антипсихотика необходим перерасчет эффективной дозы нового препарата в соответствии с «хлорпромазиновым эквивалентом». Последний считается эталонным показателем при определении равно эффективных доз в ряду антипсихотических средств. В работе при расчете молекулярных масс действующих веществ и рекомендуемых производителями доз препаратов проведен анализ оценки их вероятной эффективности исходя из «сложности» строения молекул. Выявлено, что эффективность терапии связана с числом молекул препарата, поступающих в организм в определенной дозе. Отсутствие различий при расчете зависимостей между молекулярной массой и клинической активностью «избирательных/неизбирательных» средств ставит под сомнение адекватность сопоставления дозировок при использовании «хлорпромазинового эквивалента». Предлагается, что более адекватным является способ пропорционального изменения доз, где в качестве базового показателя отношений выступает максимальная доза препарата, предлагаемая производителем.

Ключевые слова: антипсихотики, эффективная доза, «хлорпромазиновый эквивалент», расчет дозы.

Is the «equivalent chlorpromazine» dose in psychopharmacotherapy consistent with Good Clinical Practice?

Popov M.Yu.¹, Kozlovskaya P.V.²

¹V.M. Bekhterev psychoneurological research institute, St.-Petersburg

²I.P. Pavlov first state medical university, St.-Petersburg

Summary. Principles of adequate pharmacotherapy in psychiatry imply that shifting from one antipsychotic to another requires recalculation of the effective dose using the «chlorpromazine equivalent». The latter is deemed a reference measure for finding equally effective doses among antipsychotics. Given the molecular masses of the active substances and recommended drug doses, the association between the potential antipsychotic efficacy and the «complexity» of the molecules is analyzed in the present study. It is shown that the treatment efficacy is connected with the number of the substance molecules consumed with the certain drug dose. The lack of difference between «selective» and «non-selective» antipsychotics regarding association of their molecular masses and respective clinical activity challenges the suitability of the «chlorpromazine equivalent» for calculating antipsychotic doses. We assume that the approach based on the proportional ratio utilizing the highest drug dose recommended by the manufacturer is more adequate method of the antipsychotic dose estimation.

Key words: antipsychotics, effective dose, «chlorpromazine equivalent», dose calculation.

Проблемы проведения адекватной психофармакотерапии определяются, с одной стороны, выбором лекарственного препарата, а с другой — режимом его назначения (величина дозы и продолжительность назначения). При отсутствии очевидных показателей динамики клинического состояния определение эффективной дозы препарата вызывает сомнения как в правильности выбора применяемой дозы, так и собственно в правильности выбора самого средства, если отсутствуют предикторы его потенциальной эффективности. Именно подобная ситуация имеет место в фармакотерапии пациентов с психическими расстройствами [5].

Как известно, основные классы психотропных средств (антипсихотики и антидепрессанты) начинают оказывать свое специфическое действие по истечении нескольких недель от назначения,

вызывая редукцию психопатологических проявлений заболевания. Скорее всего это обусловлено тем, что эффекты препаратов развиваются постепенно — по мере перестройки нейрохимических процессов в ЦНС, но возможно и то, что временное отсутствие эффекта связано с патогенетическим этапом развития патологии [1]. Хорошо известна точка зрения, постулирующая равную эффективность между препаратами в рамках одного класса [18]. Сам факт отставленного во времени эффекта при отсутствии объективных предикторов потенциальной эффективности при начале терапии в значительной мере ограничивает возможность рационального применения препаратов.

Известно, что производители лекарственных средств позиционируют применение своих препаратов в строго регламентированном диапазоне доз, как правило, выделяя предельно допустимые су-

точные и разовые назначения. Иногда указывается курсовая доза, которая является произведением дозы препарата на продолжительность его назначения (сутки) и т.д. с параллельным пересчетом на эквивалент дозы галоперидола [9]. Однако различия в диапазоне дозировок (по минимальной и максимальной дозе) нередко достигают порядковых значений. Какова при этом может быть адекватная доза, остается малопонятным, поскольку эффект развивается спустя недели, а иногда и месяцы от начала терапии. Несколько лучше ситуация стала выглядеть с появлением препаратов последнего поколения, где согласно рекомендациям, выбранная исходно доза может остаться неизменной на всех этапах лечения. При этом, хотя препараты нового поколения имеют химическую структуру, отличающуюся от классических нейролептиков, им также присваивается «хлорпромазиновый эквивалент», что с нашей точки зрения абсолютно неприемлемо ввиду существенных различий физико-химических свойств молекул.

Если производные одного химического ряда (фенотиазина, тиоксантена, дибензамида) весьма условно можно рассматривать как гомологические, то оригинальные химические структуры никаким образом не подпадают под сравнение. Эквивалентность биологического действия, устанавливаемая в одном ряду химических производных, позволяет оценить выраженность биологического действия в зависимости от модификации исходной молекулы, определяя, таким образом, наиболее активное вещество.

В экспериментальной фармакологии расчеты средней эффективной дозы строятся на результатах проведения пробит-анализа (нелинейная модель анализа альтернативных показателей), когда в расчет «эффективности» включаются дискретные значения доз от «недействующей» до «абсолютно эффективной» [4]. При этом учитываются альтернативные показатели появления эффекта в группах животных, получающих разные дозы препаратов. Наиболее известно вычисление средней летальной дозы в токсикологических исследованиях, но та же методика применяется и для оценки побочного и «терапевтического» действия изучаемых средств. Необходимым условием при использовании данного метода является качественная регистрация эффекта по его появлению, что позволяет делить группу животных, получающих одну дозу препарата, на «ответивших» и «не ответивших» на фармакологическое воздействие. При подобном подходе проводится сопоставление биологической активности в ряду разных химических производных на основании данных по биологической активности (определяется эффективная доза ЕД50), что позволяет выделить наиболее перспективный класс будущих препаратов.

С подобных позиций оценка антипсихотического действия в эксперименте на животных представляется недостижимой (нет четких коррелятов антипсихотического действия). В клинических же условиях проводить сопоставление эф-

фективных доз разных препаратов крайне накладно (компании-производители не заинтересованы в проведении подобных дорогостоящих исследований). Производитель одного препарата не может ставить своей целью сравнение препаратов иных производителей, сопоставляя эквивалентное действие и определяя рекомендуемый эквивалентный диапазон эффективных доз для каждого средства. Выполнить же подобное доказательное исследование в рамках одного «независимого» исследовательского коллектива также невозможно по ряду очевидных объективных факторов [3]. Именно поэтому часто применяют таблицы перерасчетов дозировок, основанные на «хлорпромазиновом эквиваленте» действия [13, 14, 21].

Как правило, выраженность отдельных симптомокомплексов и их составляющих оценивается с использованием специальных психометрических шкал [19]. При этом объективных инструментов оценки выраженности психотических переживаний не существует. Тем самым «сила антипсихотического действия», описываемая для некоторых препаратов, — показатель в значительной мере субъективного свойства. Положение о силе блокады дофамина рецептора (аффинитете связывания) и выраженности антипсихотической активности использует для расчета только один объективный показатель (константу диссоциации комплекса препарат-рецептор), а показатель «силы» антипсихотического действия, по сути, субъективен. Свидетельством тому являются исследования, в которых были получены неоднородные результаты исследуемых препаратов в разных диапазонах доз [12, 15, 21].

Особенности фармакотерапии в психиатрической практике довольно часто предполагают замену одного препарата на другой — либо в силу плохой переносимости, либо для оптимизации терапии до достижения «лучшего результата». Как известно, антипсихотики изменяют активность медиаторной передачи в ЦНС преимущественно за счет блокады дофаминовых рецепторов [11], что является триггером к запуску перестройки метаболической и физиологической активности нейронных сетей. Смена препарата всегда несёт определённый фактор риска, снизить который до минимального — желание каждого врача. В практике психиатрии при подобных тактических мероприятиях предлагаются пути перерасчета доз между препаратами в рамках одного класса, основанные на «хлорпромазиновом эквиваленте». Зачастую коэффициенты пересчета доз, рекомендуемые разными авторами, различаются между собой, что не добавляет врачу уверенности в правильности дозы, выбранной для нового препарата [6–8, 16].

Кроме того, ориентация в определении равно эффективных дозировок, основанная на расчете через минимальную дозу, на наш взгляд, не может дать адекватной картины эквивалентности. Это связано с тем, что многие препараты, обладающие прямым антагонизмом к рецепторам,

могут вызывать полярные эффекты (дибензамиды, тиоксантены, бутирофеноны и т.д.), а часть из них, обладая внутренней активностью (арипипразол, бифепрунокс), могут действовать и вовсе непредсказуемо.

Целью настоящей работы является оценка адекватности выбора равно эффективных доз антипсихотиков на основе расчетов молекулярных масс активных веществ и соответствующих максимальных доз, приводимых в официальных документах на лекарственные формы.

Следует заметить, что известное положение: одна молекула вещества (препарата) может взаимодействовать только с одной молекулой рецептора, оказывается условным при анализе физиологического действия. В силу физико-химических свойств, молекулы одного препарата способны взаимодействовать одновременно с несколькими типами рецепторов, в том числе и для разных медиаторов, имеющих отношение к развитию физиологического ответа, что особенно выражено в группе атипичных антипсихотиков. Исходя из этого можно предполагать, что молекулы вещества будут преимущественно связываться с тем подтипом рецепторов, конфигурация белковой молекулы (активного центра) которого конформационно имеет наиболее высокое сродство к молекуле препарата. Для препарата с широким спектром активности эквипотенциальность действия в сравнении с препаратом избирательной направленности должна определяться при большем числе молекул первого препарата (более высокой дозе). К примеру, для аминазина, взаимодействующего с большим числом различных рецепторов, в сравнении с галоперидолом, достижение равной антипсихотической эффективности будет определяться большим числом молекул (большей дозой хлорпромазина), поскольку часть молекул лекарства будет связываться с другими типами рецепторов. Все сказанное позволяет при известных показателях выстроить рейтинг препаратов в соответствии с их эффективностью в зависимости от числа поступивших молекул (назначаемой дозы). Таким образом, основываясь на качественных (аффинитет к рецепторам) и количественных (число поступивших молекул) показателях блокады дофаминовых рецепторов, может быть определена адекватная антипсихотическая доза каждого препарата.

В контексте сказанного следует напомнить, что плотность распределения конкретных рецепторов для любого медиатора не является величиной постоянной во времени даже у одного индивида. Плотность распределения рецепторов на нейроне варьирует в зависимости от получаемой им афферентации и генетически детерминированной функциональной роли клетки [20]. Изменение синаптического давления со стороны как возбуждающих, так и тормозящих входов, в условиях полицептивности восприятия нейронов, определяет изменчивость его компараторной способности при действии соответствующего лиганда.

По всей видимости, дозы, позиционируемые производителями антипсихотиков, должны обосновываться с учетом вышеизложенных положений, и потому можно полагать, что предлагаемая максимальная доза (выявленная в клинических исследованиях) способна вызвать антипсихотический эффект у всех чувствительных к конкретному препарату пациентов. В соответствии с этим, число заблокированных рецепторов должно прямо зависеть от максимально назначаемой дозы.

В наших расчетах (согласно таблице 1) указанная зависимость между числом молекул и дозой препарата была статистически значимой (по Пирсону $R=0.989$; по Спирмену $R=0.994$; Тау Кендалла $=0.974$; при всех методах анализа $p<0,0001$). Эти данные показывают, что значимым для развития антипсихотического эффекта является число молекул препарата, поступивших в организм в соответствии с максимальной дозой.

Тем не менее, если предположить, что масса молекулы, в некоторой степени характеризует её «сложность», может отражать, с одной стороны, избирательность/широту действия, а с другой — силу связывания с рецептором (аффинитет связывания), то наиболее эффективная «антипсихотическая доза» производителя (характеризующая число молекул) должна иметь отрицательную зависимость масса молекулы-доза для препаратов избирательного действия и положительную — для средств широкого действия. Результаты расчетов показывают, что различия массы молекул активного вещества в ряду антипсихотиков колеблются от промазина 283д до арипипразола 448д (таблица 1). При этом выявлена отрицательная зависимость между молекулярной массой активного вещества и максимально разрешенной дозой препарата, не достигающая статистической значимости (по Пирсону $R=-0.455$; по Спирмену $R=-0.495$; Тау Кендалла $=-0,339$; для всех методов $p>0,05$).

При сортировке препаратов в соответствии с избирательностью их действия (рис. 1) та же закономерность (значения коэффициентов корреляции, как и выше, статистически незначимы) была выявлена как в ряду препаратов, обладающих избирательной антипсихотической активностью (галоперидол, сульпирид, амисульприд, палиперидон, рисперидон, арипипразол, сертиндол), так и среди антипсихотиков неизбирательного действия (хлорпромазин, левомепромазин, алимемазин, пропазин, хлорпротиксен, зуклопентиксол, флюанксол, оланзапин, клозапин, кветиапин, азенапин).

Таким образом, для всех препаратов антипсихотического ряда установлена высокая положительная корреляционная связь между числом молекул и максимальной дозой, а также отсутствие значимой зависимости при наличии отрицательной связи в показателях «масса молекулы-величина дозы». Результат выполненного анализа подтверждает, что чем выше относительная доза препарата (с учетом максимальной дозы производителя), тем отчетливее его потенциальное антипсихотическое действие. В подобной ситуации от-

Препарат	Максимальная доза**	Формула	Молекул. масса	Количество вещества	Число молекул
хлорпромазин	1500	C17H19ClN2S	318.86	4.704259	2.83196E+24
левомепромазин	350	C19H24N2OS	328.47	1.065546	6.41459E+23
алимемазин	400	C18H22N2S	297.45	1.344764	8.09548E+23
пропазин	1000	C9H16ClN5	283.4	3.528582	2.12421E+24
трифлуоперазин	100	C21H24F3N3S	447.6	0.223414	1.34495E+23
хлорпротиксен	1200	C18H18ClNS	315.86	3.799152	2.28709E+24
зуклопентиксол	150	C22H25ClN2OS	400.964	0.374098	2.25207E+23
флюанксол	150	C23H25F3N2OS	434.517	0.345211	2.07817E+23
галоперидол	60	C21H23ClFNO2	375.86	0.159634	9.60996E+22
сульпирид	2000	C15H23N3O4S	341.426	5.857785	3.52639E+24
амисульприд	1800	C17H27N3O4S	405.94	4.434153	2.66936E+24
оланзапин	20	C17H20N4S	312.425	0.064015	3.85372E+22
клозапин	600	C18H19ClN4	326.82	1.835873	1.1052E+24
кветиапин	800	C21H25N3O2S	383.51	2.085995	1.25577E+24
азенапин	20	C21H20ClNO5	401.84	0.049771	2.99622E+22
палиперидон	12	C23H27FN4O3	426.48	0.028137	1.69387E+22
рисперидон	8	C23H27FN4O2	412.5	0.019394	1.16752E+22
арипипразол	30	C24H29Cl2N3O2	448.385	0.066907	4.02779E+22
сертиндол	24	C24H26ClFN4O	440.941	0.054429	3.27663E+22
зипрасидон	160	C21H21ClN4OS	412.936	0.387469	2.33256E+23

* — исходные химические показатели таблицы взяты с сайта <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> от ноября 2015 г.;
 ** — значения взяты из листов-вкладышей к препаратам или рекомендаций к применению.

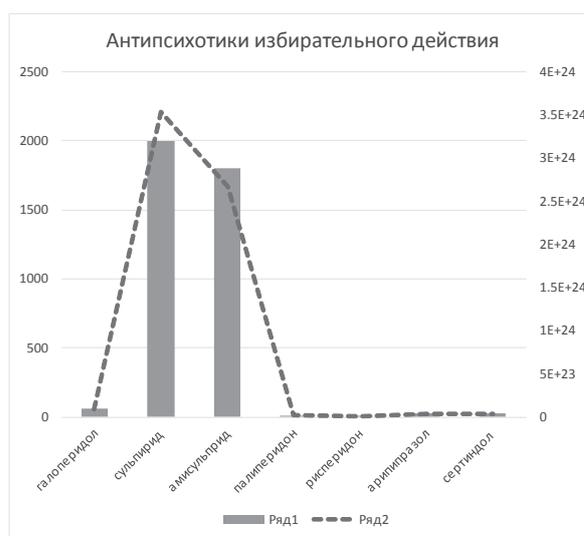
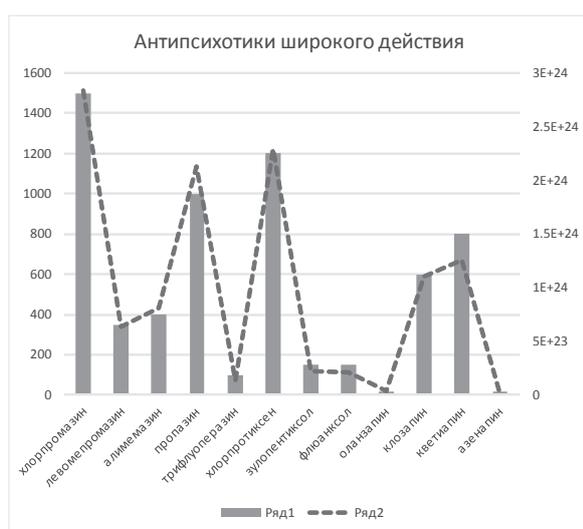


Рис. 1. Связь между максимальной дозой и числом молекул препарата
 Левая вертикальная ось — максимальные дозы препаратов в мг;
 Правая вертикальная ось — число молекул;
 Ряд 1 — высота столбика отражает дозу препаратов в мг; Ряд 2 — число молекул в искомой дозе

падает необходимость пересчета доз одного препарата на другой по «хлорпромазиновому эквиваленту» — в качестве «рабочего» метода может выступать прямо пропорциональное изменение соотношения доз «препарата 1» к «препарату 2».

Рассматривая «хлорпромазиновый эквивалент», можно полагать, что он, казалось бы, характеризует именно «антипсихотическую» составляющую действия антипсихотиков в зависимости от применяемых доз, а отнюдь не гипотермическую, гипотензивную, седативную и т.п., поскольку наиболее яркие представители препаратов первого поколения четко разделяются по данным эффектам. Однако развитие антипсихотического действия на начальном этапе его формирования связывают с блокадой дофаминовых рецепторов, и вероятно, что аффинитет связывания разных препаратов с одним и тем же рецептором косвенно отражает силу (потентность действия). Однако эта способность препаратов, установленная в рамках производных одной химической структуры, может показать ложнопозитивный результат при сопоставлении одних химических производных с представителями препаратов другой химической структуры, которые, помимо блокады дофаминовых рецепторов, способны взаимодействовать и с мишенями других медиаторов/модуляторов синаптической передачи [2, 10, 17] (сродство молекул лекарственного вещества может быть выше к иным типам рецепторов), т.е. при фиксированном числе молекул в дозе большинство из них может связываться с другими рецепторами, не имеющими отношения к дофаминергической передаче.

Кроме того, можно полагать, что действие рецепторных антагонистов не физиологично природе синаптической передачи (в естественных условиях снижение эффективности передачи какой-либо медиаторной системы опосредуется через активность ферментов синтеза/деградации или снижение плотности распределения рецепторов), что в известной мере увеличивает нейрональную цепочку взаимодействий между клетками внутри задействованных нейрональных сетей.

Итак, в большинстве рекомендаций стратегии выбора действующей дозы антипсихотика определяются соотношением показателя «эффективность/безопасность» для конкретного препарата. Это подтверждается высоким уровнем корреляции между рекомендуемой производителем дозой и проведенной в клинических исследованиях оценкой эффективности и потенциальной опасности. Исходя из этого положения и наших расчетов, единственным показателем, отражающим равноэффективность доз, представляется подход пересчета, основанный на пропорциональности изменения доз препаратов в диапазонах, рекомендованных производителями.

Авторы статьи не рекомендуют применение препаратов в максимально разрешенных дозировках. Последние были использованы в работе только с целью анализа данных, поскольку компании-производители, исходя из результатов клинических исследований, предполагают, что в этих дозах препараты способны максимально полно реализовать свой биологический эффект.

Литература

1. Козловский В.Л. Лекарственная резистентность в психиатрии — проблема патофизиологии или фармакологии? // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — № 1. — С. 86–90.
2. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. — 2014. — № 1. — С. 2–9.
3. Попов М.Ю. Фармакотерапия шизофрении: анализ объективных трудностей // Российский психиатрический журнал. — 2003. — № 4. — С. 41–45.
4. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демуренко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология. — 1978. — Т. 41, №4. — С. 497–502.
5. Снедков Е.В. Мифы об антипсихотиках // Проблемы и перспективы развития стационарной психиатрической помощи (в 2-х т.) / Под ред. О.В. Лиманкина. — СПб. — 2009. — Том 1. — С. 440–448.
6. Стандарты оказания помощи больным шизофренией / Под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера. — М.: Московский НИИ психиатрии. — 2006. — 268 с.
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XIV / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, С.П. Голицина и др. — М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство». — 2013. — 995 с.
8. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia // Am. J. Psychiatry. — 1997. — Vol. 154, Suppl. 4. — P. 1–6.
9. Andreasen N.C., Pressler M., Nopoulos P. et al. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: A standardized method for comparing exposure to different drugs // Biol. Psychiatry. — 2010. — Vol. 67. — P. 255–262.
10. Arnt J., Skarsfeld T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A Review of the evidence // Neuropsychopharmacology. — 1998. — Vol. 18. — P. 63–101.
11. Bennet M.R. Monoaminergic synapses and schizophrenia: 45 years of neuroleptics // J. Psychopharmacol. — 1998. — Vol. 12. — P. 289–304.
12. Clark M.L., Ramsey H.R., Ragland R.E. et al. Chlorpromazine in chronic schizophrenia: behavioral dose-response relationships // Psychopharmacologia. — 1970. — Vol. 18. — P. 260–270.

13. Davis J.M. Dose equivalence of the antipsychotic drugs // *J. Psychiatr. Res.* — 1974. — Vol. 11. — P. 65–69.
14. Garry J.W., Leonard T.J. Haloperidol: a controlled trial in chronic schizophrenia // *J. Ment. Sci.* — 1962. — Vol. 108. — P. 105–107.
15. Grygier P., Waters M.A. Chlorpromazine used with an intensive occupational therapy program; a controlled study // *AMA Arch. Neurol. Psychiatry.* — 1958. — Vol. 79. — P. 697–705.
16. McEvoy J.P., Scheifler P.L., Frances A. (eds). *Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline series* // *J. Clin. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 60, Suppl. 11. — P. 3–80.
17. Roth B.L., Sheffler D., Potkin S.J. Atypical antipsychotic drug actions: Unitary or multiple mechanisms for “atypicality” // *Clin. Neurosci. Research.* — 2003. — Vol. 3. — P. 107–117.
18. Stahl S.M. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application, 4th ed.* — Cambridge University Press. — 2013. — 1316 p.
19. Sweileh W.M., Odeh J.B., Shraim N.Y. et al. Evaluation of Defined Daily Dose, percentage of British National Formulary maximum and chlorpromazine equivalents in antipsychotic drug utilization // *Saudi Pharm. J.* — 2014. — Vol. 22. — P. 127–132.
20. Von Bohlen und Halbach O., Dermietzel R. *Neurotransmitters and Neuromodulators: Handbook of Receptors and Biological Effects.* — Wiley. — 2006. — 399 p.
21. Woods S.W. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 64. — P. 663–667.

Сведения об авторах

Попов Михаил Юрьевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентной психической патологией СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: popovmikhail@mail.ru

Козловская Полина Владимировна — студент 5 курса, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: kozlovskayapolina@gmail.com

Эффективность вестибулярной дерцепции и её механизмы при лечении амнестического синдрома

Нарышкин А.Г.^{1,2}, Галанин И.В.¹, Горелик А.Л.^{1,2}, Скоромец Т.А.¹, Егоров А.Ю.^{2,3},
Абрамовская М.Н.¹, Гордеев М.Ю.⁴

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург,

² ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург,

³ Санкт-Петербургский государственный университет,

⁴ Городская психиатрическая больница № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова, Санкт-Петербург

Резюме. Приведено теоретическое обоснование возможности применения вестибулярной дерцепции в лечебных целях у больных амнестическим синдромом. В статье обсуждаются результаты лечения 29 больных с данным синдромом. Лечение заключалось в сочетанном применении транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции и транскраниальной микрополяризации в проекциях задних ассоциативных зон коры головного мозга. У 25 больных получены яркие положительные результаты. Помимо клинического наблюдения и параклинических обследований, больным до и после лечения проводилось психологическое тестирование с использованием тестов, предназначенных для исследования различных видов памяти и интеллекта, а также электроэнцефалографическое обследование с изучением пространственной синхронизации биопотенциалов коры головного мозга. У всех больных отмечена характерная трехэтапная динамика восстановления психических функций. Курс лечения длился 4–5 недель. По окончании лечения у больных отмечалось улучшение памяти и когнитивных возможностей, подтверждаемое данными психологического тестирования и изменениями пространственной синхронизации биопотенциалов коры головного мозга.

Ключевые слова: амнестический синдром, транстимпанальная химическая вестибулярная дерцепция, электроэнцефалография, пространственная синхронизация биоэлектрической активности головного мозга.

The effectiveness of destruction vestibular receptors and its mechanisms in treating amnestic syndrome

Naryshkin A.G.^{1,2}, Galanin I.V.¹, Gorelik A.L.^{1,2}, Skoromets T.A.¹, Egorov A.Y.^{2,3},
Abramovskaya M.N.¹, Gordeev M.Y.⁴

¹ Saint-Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute,

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg,

³ St. Petersburg State University,

⁴ Skvortsov'Stepanov City Psychiatric Hospital №3, St. Petersburg

Summary. In the article theoretical substantiation of the transtympanal chemical destruction of vestibular receptors application possibility form dicinal purposes in patients with amnestic syndrome is presented. The results of treatment of 29 patients of male presented. Treatment consisted of acombined application of transtympanal chemical destruction of vestibular receptors and transcranial direct current stimulation in the projections of the rear of the associative areas of the cerebral cortex. Good positive results were obtained in 25 patients. Before and after the treatment was carried out psychological examination. Tests for the study of different forms of memory and intellect were used. Also electroencephalography testing was carried out. The characteristic dynamics of three-stage restoration of mental functions was noted in all patients. The course of treatment lasted for 4 — 5 weeks. Recovery of cognitive abilities in patients experienced at the end of treatment. A clinical case of showing the results of the treatment is given in the article. The article is illustrated with the results of the electroencephalographic studies in the dynamics. The psycho-physiological positions changes in the spatial synchronization of the cerebral cortex discussed.

Key words: amnestic syndrome, transtympanal chemical destruction of vestibular receptors, fix amnesia, treatment, electroencephalography, spatial synchronization of bioelectric activity of the brain.

Нарушения памяти встречаются в структуре самых разнообразных психических расстройств. Однако они наиболее ярко представлены при двух патологических состояниях: это органический амнестический синдром (или часто употребляемое название «психоорганический синдром») (F04) и алкогольный амнестиче-

ский синдром (F10.6), или корсаковский синдром. В обоих случаях стержневым расстройством являются нарушения кратковременной памяти. Клинические проявления органического амнестического синдрома (ОАС) характеризуются известной триадой Вальтер-Бюэля, куда помимо амнестических нарушений полиморфного характера, входят сни-

жение интеллекта с когнитивными расстройствами и аффективная неустойчивость. Течение хронического ОАС приближается к стационарному и считается прогностически неблагоприятным. Зачастую расстройства памяти при ОАС сопровождаются парамнезиями: псевдореминисценциями, конфабуляциями и реже криптомнезиями. Больные находятся в *состоянии общей психической беспомощности, когда одновременно с нарушением способности к запоминанию имеются рассеянность, обеднение ассоциативного мышления, слабость суждений, снижение адаптационных возможностей*. Причиной возникновения ОАС может служить любое поражение головного мозга, будь то черепно-мозговая травма (ЧМТ), последствия инсультов, сосудистая патология, острая или хроническая интоксикация.

Вопрос о нозологических границах ОАС остается неопределенным. Одно из последних определений в отечественной литературе (1) характеризует данный синдром, как «состояние общей психической беспомощности со снижением памяти» и сближает его с понятием тотального слабоумия.

Картина алкогольного амнестического синдрома (ААС или корсаковский синдром), отличается от ОАС только наличием полиневритических нарушений. Мнестические расстройства, составляющие основу клинической картины также, как и при ОАС, приводят больных к выраженному снижению качества жизни и, в конечном счете, к инвалидизации.

Таким образом, несмотря на то, что в МКБ-10 ОАС и ААС относятся к различным нозологическим единицам, общих признаков у них больше, чем отличий. Некоторые исследователи (К. Jaspers, E. Bleuler и др.) рассматривали эти состояния, как единые. В отечественной психиатрии, в силу сложившихся исторических традиций, ААС трактуется, как «особая самостоятельная разновидность психоорганического синдрома» (5).

Применяющиеся методы лечения предполагают достижение различной степени улучшения при этих состояниях, однако эффективные фармакологические средства лечения ААС и АОО отсутствуют (4).

Для лечения мнестических нарушений нами применялась транстимпанальная химическая вестибулярная дерцепция (ТТХВД) (двусторонняя или односторонняя) и у части больных ее сочетание с транскраниальной микрополяризацией (ТКМП).

Теоретическое обоснование применения ТТХВД состоит в следующем. Известно, что кора головного мозга как структура, сформировавшаяся гораздо позже других структур, является наиболее ранимой в отношении любых повреждающих воздействий. Задняя ассоциативная зона (стык височной, теменной и затылочной долей) обеспечивает функцию афферентного синтеза, а между задней и передней ассоциативными зонами имеются мощные интегративные связи. При этом все нейроны ассоциативных зон головного мозга являются полимодальными. Таким образом, ослабляя одну из модальностей, мы акту-

ализируем другие. В данном случае, снижая интенсивность базовой вестибулярной афферентации мы «частично разгружаем нейрон» усиливая при этом его интегративную функцию по отношению к другим видам афферентных модальностей. За счет этого, синтетические процессы происходят не только быстрее, но и эффективнее. Мы считаем, что в структуре амнестического синдрома, вне зависимости от нозологической принадлежности, преобладают нарушения синтетических процессов, что в свою очередь препятствует фиксации входящей информации. Именно эти процессы, по всей вероятности, являются основной причиной развивающихся интеллектуальных и мнестических нарушений. Клиническим проявлением применения ТТХВД является не только улучшение собственно мнестических функций, но и всего интеллектуального и эмоционально-личностного комплекса.

Материалы и методы

Методология и алгоритм ТТХВД описывались нами ранее в серии статей (2,3). В рамках данного исследования этот метод был применен у 29 больных (23 мужчин и 6 женщин). Возраст больных колебался от 19 до 63 лет (в среднем $38,4 \pm 0,76$ г.). В исследуемой группе преобладали больные в возрастном диапазоне от 19 до 52 лет (76 %). Длительность анамнеза заболевания распределялась следующим образом: до 2 лет — 13 больных (45 %), до 3 лет — 11 больных (37,9 %), более 3 лет — 5 больных (17,1 %). Диагностически больные распределились следующим образом: у 21 больного имелся алкогольный амнестический синдром, 8 больным был выставлен диагноз: психоорганический синдром (у 2 больных вследствие аноксии, остальные больные перенесли ЧМТ). У трёх больных течение заболевания осложнялось наличием судорожного синдрома. На фоне грубых мнестических нарушений у большинства больных (94%) изменения показателей интеллектуальной деятельности, в целом, варьировали от нижней границы нормы (4 больных) до снижения общего интеллектуального показателя (по Векслеру) ниже пограничного уровня (14 больных). Стоит отметить, что в исследуемую группу не вошли 11 больных, у которых при первичном тестировании оказалось невозможным получить объективные данные, в связи с выраженными нарушениями памяти и интеллекта. Набор больных проводился на базе нейрохирургического отделения городской больницы № 23 и нейрохирургического отделения института им В.М. Бехтерева. 18 больных, поддающихся тестированию были разбиты на 2 группы 10 больным проводилась только вестибулярная дерцепция: 6 больным с двух сторон и 4 — только слева. 8 больных получали двустороннюю дерцепцию и ТКМП. Больные, которые не смогли пройти первичное тестирование получали на фоне двусторонней ТТХВД курс ТКМП.

Помимо клинического обследования всем больным проводилось МРТ головного мозга, ЭЭГ

с углубленной математической обработкой (исследование пространственной организации ЭЭГ по данным когерентного анализа). Показатели пространственной синхронизации ЭЭГ сопоставлялись с нормативной базой данных. Также проводилась аудио- и вестибулометрия (7 больных) и по показаниям доплерография экстрацеребральных и интрацеребральных сосудов шеи и головы (2 больных).

Основной целью исследования являлось изучение динамики восстановления мнестических функций у этой группы больных, после применения ТТХВД. Для получения максимально объективных данных нами использовался большой пакет нейропсихологических методик: помимо теста Векслера и Равена, применялись методика MMSE, таблицы Шульце, корректурная проба, пиктограмма, методика «10 слов», повторение цифр в прямом и обратном порядке, непосредственное повторение предложений и коротких рассказов, повторение серий слов и слогов-триграмм, воспроизведение ритмов. Для исследования зрительной памяти использовались методики «запоминания геометрических фигур», «запоминание предметов», а также тест зрительной ретенции Бентона. Психологическое тестирование проводилось до начала лечения, после его окончания и в процессе дальнейшего наблюдения, для оценки динамики восстановления нарушенных функций. В качестве лечебных мероприятий использовалась ТТХВД в сочетании ТКМП. ТТХВД проводилась с двух сторон с частотой 3 раза в неделю с последовательным чередованием стороны воздействия до появления признаков умеренной вестибулопатии (в среднем 6 процедур). Курс ТКМП состоял из 14—20 процедур и проводился по следующей схеме. Два анода ставились на проекцию задних ассоциативных зон с обеих сторон. Катод — на центральные отделы лобной области. Сила тока составляла 300 мкА. Процедура длилась 40 минут и проводилась ежедневно.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием непараметрического критерия Уайта.

Результаты и их обсуждение

Существенный положительный эффект был достигнут у 24 больных (82 %) у 5 (14%) — эффекта не было. Эти 5 пациентов были старше 60 лет, и у них имела тяжелая коморбидная соматическая патология. У всех больных наблюдалась однородная динамика психического состояния, которую условно можно разбить на три этапа. Через 5—7 дней после начала лечения, появлялись первые изменения в виде идеаторной и моторной расторможенности различной степени выраженности, появление чувства немотивированной тревоги, нарушение цикла сна — бодрствования. Характерно то, что это состояние не поддавалось медикаментозной коррекции. Тем не менее, на этом фоне возникала непостоянная фиксация отдельных значимых событий и фактов (при-

ход родственников, проведение медицинских манипуляций и процедур), уменьшение дезориентировки. Такое состояние продолжалось около недели. Затем больные становились спокойнее. Второй этап заключался в том, что тревожность и ажитация исчезали и у пациентов появлялись состояния эпизодического «просветления». Так, в течение дня состояния, близкие к практически полной адекватности и правильной фиксации происходящих событий, сменялось своеобразными «провалами», характеризующимися практически полным возвратом к исходному уровню. Такое положение дел сохранялось около недели. Третий этап характеризовался постепенным, устойчивым возрастанием интеллектуально-мнестических показателей. У больных значительно уменьшалась, а в дальнейшем полностью исчезала дезориентировка, они устойчиво и правильно фиксировали происходящие события, помогали среднему и младшему персоналу, появлялась утраченная ранее способность к обучаемости (больные запоминали и употребляли новые, не знакомые ранее слова из медицинского лексикона, например, бикс, микрополяризатор и т.д.). По достижении этого уровня больные выписывались из стационара. Подобного рода этапность была ярче выражена у больных с ААС. Следует сказать, что проведение ТТХВД с двух сторон сопровождалось более быстрой и яркой клинической динамикой, чем проведение односторонней дерцепции.

Результаты первичного психологического исследования продемонстрировали наличие грубых мнестических расстройств. Было выявлено снижение объема кратковременной слухоречевой и зрительной памяти (в методиках «10 слов», «запоминание геометрических фигур», «запоминание предметов»). Объем кратковременной памяти, в большинстве случаев (87%), не достигал нижней границы нормы. Выявлено значительное снижение способности к заучиванию стимульного материала, трудности его логической организации для продуктивного запоминания. Долговременная память (отсроченное воспроизведение «10 слов», воспроизведение информации после введения интерферирующей деятельности) была значительно снижена по сравнению с нормативными показателями. Только 17% больных (5 человек) были способны к частичному воспроизведению информации после введения интерференции. При воспроизведении цифр в прямом порядке 80% больных укладывались в нормативные показатели, но при повторении цифр в обратном порядке, только 12% успешно справлялись с заданием. Воспроизведение логически организованного материала повышало показатели продуктивности запоминания, однако это касалось лишь коротких предложений. При воспроизведении более длинных предложений, с заданием справлялись менее 30% больных, и только 42% больным оказалось доступно воспроизведение коротких рассказов. Средний показатель выполнения теста Бентона — 4,5 балла (при норме 8-9).

Исследование пространственная синхронизация (ПС) ЭЭГ так же показало отличия от нормы. Было выявлено:

1. Отсутствие или ослабление связей во всех диапазонах в височных отведениях, особенно в правых.

2. Появление нетипичных, прямых и диагональных внутрислоушарных и межполушарных связей в париетальных и окципитальных отведениях в низкочастотных диапазонах, а также дополнительных внутрислоушарных и межполушарных связей во фронтальных и префронтальных отведениях.

3. Исчезновение или уменьшение длинных диагональных межполушарных связей во всех диапазонах (рис. 3).

При повторном обследовании, которое проводилось через месяц (в среднем $29 \pm 3,42$ дня) после первого применения ТТХВД, применялся тот же пакет пато- и нейропсихологических методик. Результаты повторного обследования показали улучшение показателей объема кратковременной слухоречевой памяти до уровня нижней границы нормы в 90% случаев ($p < 0,01$). Показатели воспроизведения цифр в прямом и обратном порядке улучшились соответственно на 42 и 33 % ($p < 0,05$). При выполнении теста зрительной ретенции Бентона, только 16% больных исследуемой группы, справились с заданием в пределах нормативных показателей. Результаты измерения кратковременной зрительной памяти показали ее улучшение (до уровня нижней границы нормы) в 33% случаев ($p < 0,05$). При анализе показателей долговременной памяти, (запоминание и воспроизведение логически организованной информации), только в 25% случаев отмечалось увеличение объема и точности воспроизведения данного стимульного материала,

что не достигало уровня статистической значимости.

Средние по группе показатели динамики интеллектуально-мнестических изменений приведены на гистограммах (рис. 1, 2).

Как видно из представленных рисунков, до применения ТТХВД наиболее заметное снижение зафиксировано в результатах оценки уровня интеллекта, кратковременной визуальной и механической памяти. В наименьшей степени были выражены нарушения ассоциативной памяти, что видимо, может объяснить достаточно быструю адаптацию пациентов к условиям стационара и относительно высокий уровень общения. Контрольное обследование показало улучшение (статистически достоверное) всех исследуемых показателей (кроме тестов на ассоциативную память). Отсутствие достоверных отличий при контрольном тестировании ассоциативной памяти, связано, вероятно всего, с её относительно высоким исходным уровнем.

Необходимо отметить, что дополнительное применение транскраниальной микрополяризации увеличивало скорость получаемых ответов ($p < 0,05$) у всех больных, но одновременно увеличивало и частоту ошибок ($p < 0,01$). Эти данные говорят об общем активирующем эффекте ТКМП, который в исследуемой группе больных носил несколько дезорганизующий характер.

Таким образом, повторное психологическое обследование данной группы больных, имеющих в клинической картине грубые нарушения мнестических функций, показало статистически достоверное улучшение объема кратковременной памяти (в большей степени слухоречевой).

Значительные позитивные изменения были получены и в результатах когерентного анализа (по данным ЭЭГ).

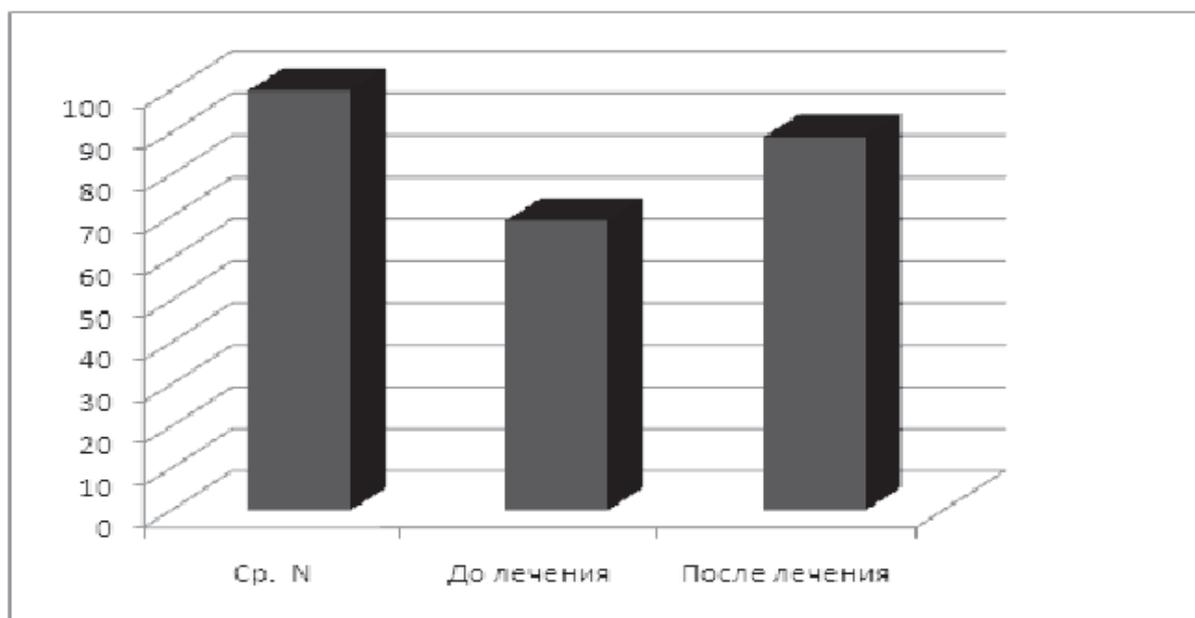


Рис. 1. Результаты теста Векслера до и после лечения в сравнении со средней нормой

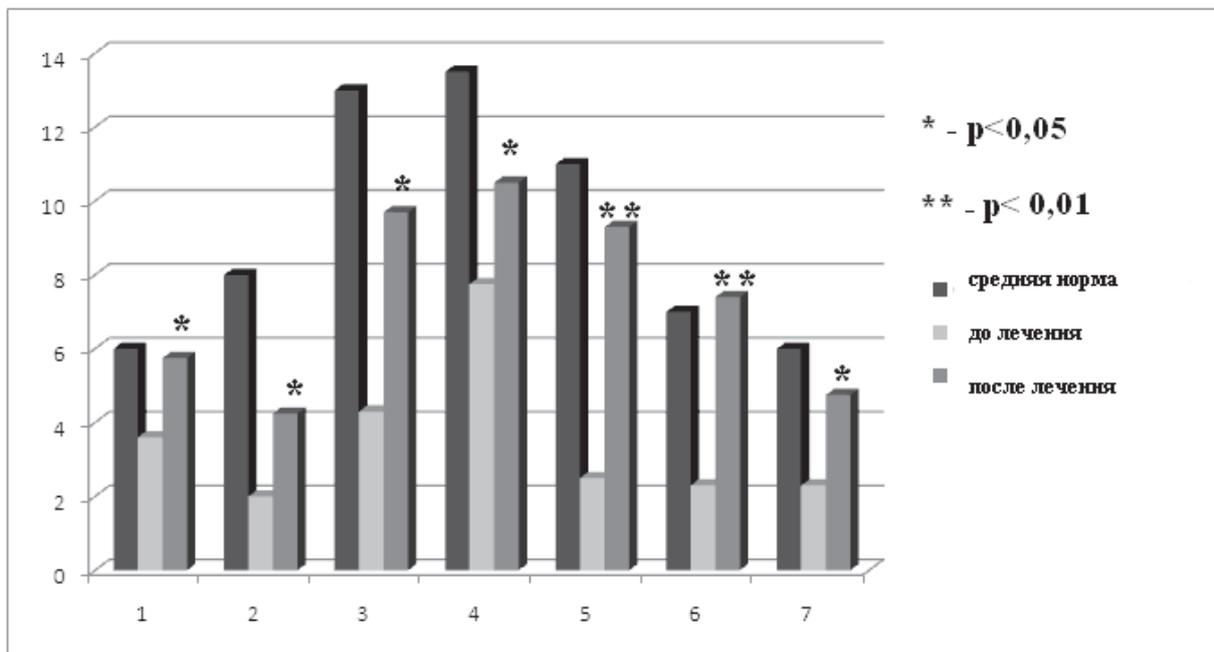


Рис. 2. Изменение показателей кратковременной памяти до и после лечения в сравнении со средней нормой. 1 — методика «10 слов»; 2 — кратковременная память; 3 — логическая память; 4 — ассоциативная память; 5 — визуальная память; 6 — механическая память; 7 — оперативная память.

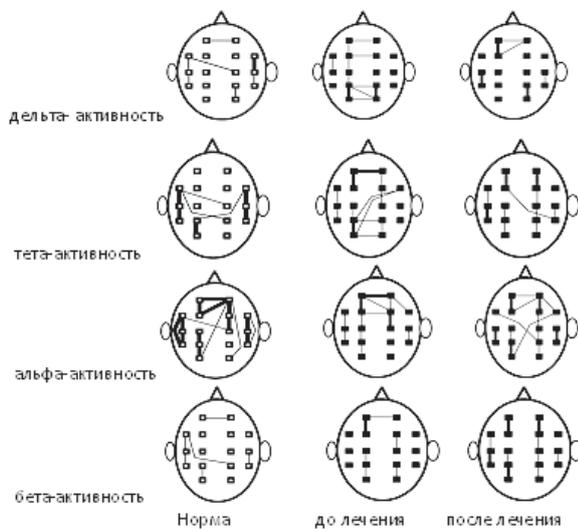


Рис. 3. Изменение процессов пространственной синхронизации ЭЭГ больного С. Жирные линии — сильные связи (коэффициент когерентности больше 0,7). Тонкие линии — связи средней силы (коэффициент когерентности — 0,5 — 0,7)

1. Произошло восстановление когерентных связей в височных отведениях, что может свидетельствовать о существенной активации мнестических процессов

2. Редуцировалась патологическая система связей низкочастотных диапазонов в окципитопаритетальных и фронтальных отведениях.

3. Значительно увеличилось и обогатилось связи в альфа- и бета-диапазоне в основном за счет

длинных диагональных межполушарных двусторонних связей, что косвенно отражает возрастание когнитивных возможностей и ассоциативных процессов (рис. 3)

Помимо положительной динамики клинических проявлений мнестических нарушений (подтвержденных результатами психологического тестирования и данными ЭЭГ анализа), происходило заметное улучшение когнитивных функций в быту. В значительной степени сглаживались аффективные нарушения в виде раздражительности и эпизодической агрессивности, имевшейся ранее.

Относительно группы больных, не сумевших пройти первоначальное тестирование, следует сказать, что при контрольном тестировании они стали справляться с заданиями. При этом их показатели примерно достигли исходного уровня протестированных больных (рис 4, 5). Сказанное ставит вопрос о необходимости проведения таким больным повторного курса лечения.

Единичным семейно-адаптированным больным мы провели несколько курсов лечения с периодичностью 1 раз в полгода. Полученные нами немногочисленные результаты демонстрируют дальнейшее нарастание эффекта в плане социальной и интеллектуально-мнестической адаптации. Однако их малочисленность не позволяет сделать далеко идущие выводы.

Выводы

1. Когнитивные расстройства синдроме могут быть обусловлены не только поражением структур, входящих в круг Лейпеца, но и глубоким разобщением в структуре взаимодействий между основными корковыми ассоциативными зонами.

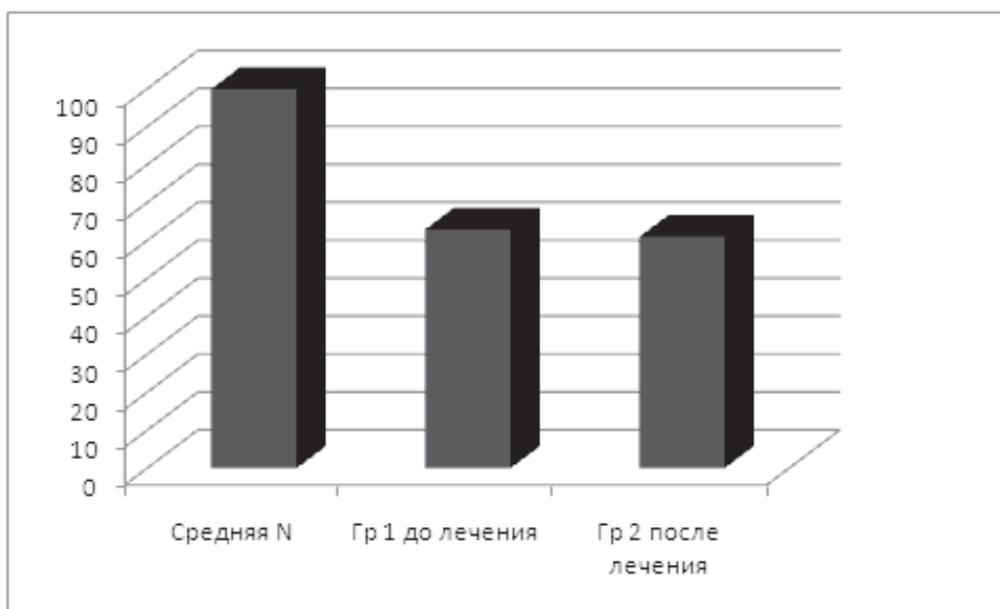


Рис. 4. Результаты теста Векслера до лечения в первой группе и после лечения во второй группе в сравнении со средней нормой

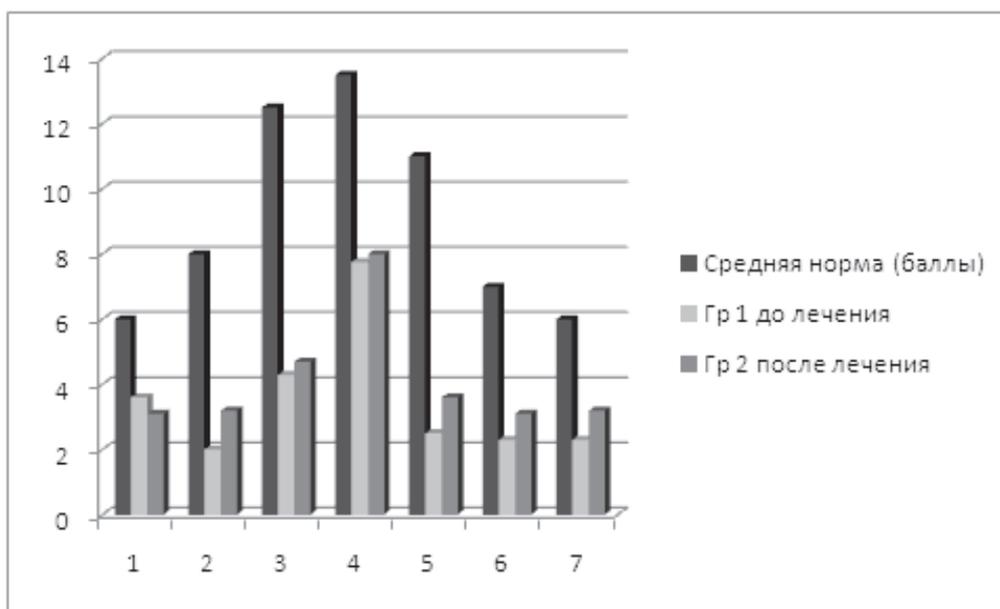


Рис. 5. Изменение показателей кратковременной памяти до лечения в первой группе и после лечения во второй группе в сравнении со средней нормой. 1—методика «10 слов»; 2— кратковременная память; 3— логическая память; 4—ассоциативная память; 5— визуальная память; 6— механическая память; 7— оперативная память.

2. Транстимпанальная химическая вестибулярная дерецепция в сочетании с транскраниальной микрополяризацией корковых ассоциативных зон является эффективным методом коррекции когнитивных нарушений при амнестическом синдроме вне зависимости от нозологической принадлежности последнего.

3. Более эффективным является двустороннее применение вестибулярной дерецепции.

4. Эффективность транстимпанальной химической вестибулярной дерецепции в лечении органического и алкогольного амнестических синдромов говорит о единстве патогенетического механизма участвующего в формировании этих состояний.

5. Предлагаемый метод малоэффективен в пожилом возрасте при коморбидной сосудистой и соматической патологии.

Литература

1. Клиническая психопатология // Руководство по психиатрии / Под ред. А.С.Тиганова [Clinical Psychopathology // Manual of Psychiatry / Ed. A.S. Tiganov.] — М.: Медицина. — 1999. -Т.1 — С 27-36.
2. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л., Абрамовская М.Н., Селиверстов Р.Ю., Скоромец Т.А., Егоров А.Ю., Добек В.А. (Naryshkin A.G., Galanin I.V., Gorelik A.L., Abramovskaya M.N., Seliverstov R.Y., Skoromets T.A., Egorov A.Y., Dobek V.A.) Новые возможности в лечении алкогольного корсаковского синдрома. [New opportunities in the treatment of alcohol Korsakov syndrome] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова. — СПб. — 2013. — Т.5, №4. — С.77-84.
3. Нарышкин А.Г., Преображенская И.Г., Тимофеев И.С., Филимонов В.Н., Шелякин А.М. (Naryshkin A.G., Preobrajensky I.G., Timofeev I.S., Filimonov V.N., Shelyakin A.M.) Новый патогенетический способ лечения цервикальной дистонии (обоснование, методика, результаты) [New pathogenetic method of treatment of cervical dystonia (rationale, methods, results)] // Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко». — 2000. — №3. — С 7-11.
4. Попов Ю.В., Вид В.Д., (Popov Y.V., Vid V.D) Современная клиническая психиатрия [Modern Clinical Psychiatry] — М.: «Экспертное бюро». — 1997. — 496 с.
5. Руководство по психиатрии [Psychiatry Guide] / Под ред. А.В. Снежневского (Ed. A.V. Snezhnevsky). — М.: Медицина. — 1983. — Т.1. — С 56-57.

Сведения об авторах

Нарышкин Александр Геннадьевич — д.м.н., в.н.с., ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН. E-mail: naryshkin56@mail.ru

Галанин Игорь Вениаминович — к.м.н., с.н.с., ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России. E-mail: garik.galanin@yandex.ru

Горелик Александр Леонидович — к.м.н., с.н.с., ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН. E-mail: gorelik_a@mail.ru.

Скоромец Тарас Александрович — д.м.н., проф., научный руководитель нейрохирургического отделения ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России. E-mail: tskoromets@mail.ru

Егоров Алексей Юрьевич — д.м.н., проф., зав. лаб. нейрофизиологии и патологии поведения, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН. E-mail: draegorov@mail.ru

Абрамовская Мария Николаевна — психолог лаборатории клинической психологии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России. E-mail: geomaria@mail.ru

Гордеев Максим Юрьевич — врач-психиатр, Городская психиатрическая больница № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова, Санкт-Петербург. E-mail: maksntr@mail.ru

Клинические формы невротических развитий личности в городской популяции по данным клинико- эпидемиологического исследования

Сарсембаев К.Т.¹, Алтынбеков К.С.²

¹ Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,

² Городской Центр психического здоровья, г. Алматы, Казахстан

Резюме. Проведено клинико-эпидемиологическое обследование городской популяции больных неврозами, которые были катamnестически прослежены на протяжении 15 лет. Всего были обследованы 497 больных с невротическими расстройствами (116 мужчин и 381 женщина). В работе использовались клинический, эпидемиологический, статистический методы исследования. Приводимые результаты исследования статистически достоверны.

Катamnестическое исследование выявило варианты исходов невротических расстройств в зависимости от типа течения заболевания. Интенсивный показатель невротических развитий личности для городской популяции составил 0,5 на 1000 населения старше 16 лет. Анализировалась значимость синдрома в дебюте невротических расстройств, для формирования невротического развития личности.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, катamnез, динамика невротического развития личности, синдром дебюта невротических расстройств, варианты исхода невротических расстройств.

Prognostic factors of clinical dynamics of neurotic disorders outcomes in urban population based on epidemiological study

Sarsembayev K.T.¹, Altynbekov K.S.²

¹ Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov,

² Chief of Almaty City Mental Health Center, Kazakhstan

Summary. The clinical-epidemiological study was carried on patients of urban population with neuroses who were traced to the prospective follow-up for 15 years. 497 patients with neurotic disorders (116 men and 381 women) have been surveyed. The clinical, epidemiological and statistical methods of study have been used. The results of the study are statistically reliable.

Catamnestic research has revealed options for outcomes of neurotic disorders depending on flow type of disease. Intensive index of neurotic personality development for the urban population was 0.5 per 1 000 population older than 16 years. The significance of debut syndrome of neurotic disorders was analysed for the formation of neurotic personality development.

Key words: epidemiological study, catamnestic, dynamics of neurotic personality development, debut syndrome of neurotic disorders, outcomes options of neurotic disorders.

Имеющиеся в настоящее время данные различных авторов, свидетельствуют о том, что при длительном сохранении психотравмирующих ситуаций и наличии предрасполагающих факторов невротические расстройства могут трансформироваться в невротическое развитие личности. Критериями отграничения невротического развития личности от затяжных невротических расстройств является полиморфность симптоматики с последующей сменой эмоциональных, ситуационно обусловленных нарушений устойчивыми личностными особенностями [2, 3].

Цель исследования

Изучение исходов невротических расстройств при регрессирующем и прогрессирующем типах течения заболевания.

Материал исследования.

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование городской популяции больных с невротическими расстройствами состоявших на учете в психиатрическом диспансере. Обследовано 497 больных с невротическими расстройствами. Из них мужчин — 116 (23,3%) и женщин — 381 (76,7%). Срок катamnестического прослеживания составил 15 лет.

Методы исследования

В работе использовались клинический, катamnестический, эпидемиологический, статистический методы исследования. Приводимые результаты исследования статистически достоверны.

Клиническая квалификация психического состояния больных проводилась в соответствии с

методическими материалами «Основные формы и синдромы для унифицированной клинической оценки состояния больных неврозами» [1] и «Указания по заполнению карты эпидемиологического обследования с глоссарием клинических терминов» [4].

Результаты

К невротическим развитиям личности относились случаи постепенной, последовательной замены невротической симптоматики выраженными личностными чертами, носившими устойчивый, постоянный характер. Длительность формирования невротических развитий личности колебалась от 5 до 7 лет. В состав невротического развития личности входили синдромы, аналогичные структуре невроза (астенический, истерический, фобический, депрессивный).

Клиническая картина невротического развития личности отличалась от собственно невротических расстройств, прежде всего, видоизменением симптоматики: симптомы вегетативных, аффективных, двигательных нарушений теряли насыщенность проявлений. Собственно невротическая симптоматика начинала проявляться в тесной взаимосвязи с личностью больного, отмечалась повышенная утомляемость, трудности в сосредоточении, неустойчивость социальных интересов, в ряде случаев сопровождавшаяся общим снижением эмоциональной лабильности с последующим формированием эмоциональной ригидности.

Устойчивое изменение личности пациента в значительной мере меняло характер поведения и социальную адаптацию. Как правило, пациенты самостоятельно не связывали собственно личностные изменения с имевшими место ранее невротическими эпизодами, больше фиксируясь на перенесенных или хронических соматических заболеваниях. В конечном итоге все эти обстоятельства приводили к тому, что большинство пациентов с невротическими развитиями личности обращались за медицинской помощью в соматические стационары, часто оказываясь «вне поля зрения» врачей- психиатров.

Результаты кагатнестического прослеживания динамики невротических расстройств выявили, что у пациентов с регрессиентным типом течения невротических нарушений практически не фиксировались невротические развития личности. В отдельных случаях отмечались определенные элементы изменения личности пациентов, но видоизменения личностных характеристик не достигали клинической выраженности.

У больных с прогрессиентным типом течения невротических расстройств общее количество выявленных невротических развитий личности составило 102 чел. (20,5% от всей обследованной популяции больных). Интенсивный показатель невротических развитий личности для городской популяции составил 0,5 на 1000 населения старше 16 лет.

Клинические формы невротических развитий личности были представлены у больных следующими типами: истерическое у 35 больных (34,3%), ипохондрическое у 27 больных (26,5%), астеническое у 18 больных (17,6%), обсессивное у 13 больных (12,8%), эксплозивное у 9 больных (8,8%) (от всех больных с невротическими развитиями личности).

Истерическое развитие личности характеризовалось устойчивыми чертами демонстративности, сравнительно быстрым проявлением истерических реакций в психотравмирующих ситуациях любой интенсивности, а иногда при наличии одной только возможности возникновения такой ситуации. В клинической картине истерического развития личности доминировали соматоформные проявления — алгические, прежде всего, кардиалгические. Больные предъявляли множество соматических жалоб, интенсивность которых не соответствовала реальному физическому состоянию пациентов. Абсолютное большинство больных с истерическим развитием личности систематически проходило курсы терапии в различных лечебных учреждениях общесоматического профиля, негативно относясь к консультированию и лечению в психиатрических диспансерах и стационарах.

Астенический тип невротического развития личности характеризовался устойчивыми проявлениями общей астенизации пациентов, с относительным доминированием жалоб соматического характера. Больные, как правило, стремились консультироваться и наблюдаться в терапевтических и неврологических медицинских учреждениях, в ряде случаев изменяли профиль производственной деятельности. Пациенты, как правило, настаивали на курсах общеукрепляющей терапии. Больные связывали свое состояние с имевшими место ранее невротическими расстройствами, трактуя последние, как возможные предшественники или последствия соматических заболеваний.

Эксплозивное невротическое развитие личности больных характеризовалось регулярно возникавшими выраженными аффективными реакциями гетероагрессивного типа. Пациенты отмечали частые эмоциональные колебания настроения, состояния «неконтролируемых действий» в случаях психотравмирующих ситуаций. Больные, как правило, рассматривали собственные аффективные реакции как последствия имевших место психических (и физических) травм, «негативного отношения» окружающих, практически не считая себя больными. Однако, такие пациенты охотно обращались к врачам невропатологам, в меньшей степени к терапевтам и другим специалистам с целью «общего укрепления здоровья».

Ипохондрическое невротическое развитие личности характеризовалось устойчивыми тревожными переживаниями больных за состояние собственного здоровья, прежде всего соматического. У больных отмечалось постоянное стремление к консультированию и обследованию в различных

терапевтических и неврологических стационарах. В ряде случаев больные охотно проходили курсы нетрадиционной терапии, после чего, как правило, возвращались в обычные городские стационары. Несмотря на положительные результаты проведенных клинических обследований, больные стремились к их повторению и прохождению дублирующих консультаций у различных специалистов. Кроме того, у ряда пациентов отмечалось стремление к разработке собственных лечебных схем и применяемых методов самолечения. Все, без исключения, пациенты с ипохондрическим невротическим развитием личности находились, в основном, под наблюдением врачей — терапевтов и не менее одного раза в год госпитализировались в соматические стационары. Отношение к обследованию у врачей-психиатров, в ряде случаев, носило негативный характер. Тем не менее, данные больные охотно консультировались у психиатров, рассматривая их рекомендации как часть необходимого общего комплекса лечения своих «трудно излечимых» заболеваний.

Обсессивное невротическое развитие личности характеризовалось повышенной тревожностью и настороженностью больных, а также их постоянным стремлением снизить любую физическую или психологическую нагрузку. Пациенты достаточно часто меняли место работы в поисках «спокойной ритмичной трудовой деятельности». Больные предъявляли жалобы на «трудности правильного выбора в жизни», «непосильной производственной нагрузки». У них соматические жалобы встречались реже, по сравнению с предыдущими типами невротических развитий. В случаях наличия соматических жалоб их специфика определялась особенностями психотравмирующей ситуации, чаще всего наличия тяжелых заболеваний у родственников или членов семьи. Больные не стремились к специализированным консультациям и лечению у врачей-психиатров. В то же время, в случаях осмотров психиатра и назначения терапии, они весьма скрупулезно выполняли предписанное лечение, а в последующем самостоятельно обращались в психиатрический диспансер в случаях ухудшения своего самочувствия. В целом, больные с обсессивным невротическим развитием личности чаще обращались к врачам-психиатрам, чем пациенты с другими типами невротических развитий личности.

Общей особенностью клинической картины выявленных невротических развитий личности, при сохранении структуры личностного акцента, было большее или меньшее проявление депрессивной симптоматики, отмечавшейся, практически у всех больных с невротическими развитиями личности. На отдаленных этапах катамнестического прослеживания в большинстве случаев у пациентов с невротическими развитиями личности фиксировались ипохондрические симптомы, достигавшие максимальной выраженности у больных с ипохондрическим невротическим развитием личности.

В целом, абсолютное большинство больных с невротическими развитиями личности систематически госпитализировались в терапевтические и неврологические стационары, где проходили курсовое лечение по поводу отдельных хронических соматических заболеваний (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и печени). В тех случаях, когда у больных с невротическими развитиями личности действительно выявлялись соматические заболевания (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и печени), пациенты регулярно госпитализировались в соматические стационары, даже в тех случаях, когда заболевания были вне обострения и стремились максимально продлить свое пребывание в лечебных учреждениях, вне зависимости от состояния своего самочувствия.

При анализе значимости синдрома в дебюте невротических расстройств, для формирования личностного развития, отмечалось, что в абсолютном большинстве случаев обсессивному типу невротического развития личности соответствовал фобический синдром. Практически, при прослеживании динамики фобического синдрома, от начала заболевания к формированию невротического развития личности, отмечалось сохранение структуры и усиление симптомов самого синдрома, при относительном снижении эмоциональной насыщенности переживаний больных с одновременным усилением и усложнением ритуальных действий и поведения пациентов.

В динамике формирования истерического, астенического невротических развитий личности отмечалось относительное сохранение общей структуры начального синдрома с одновременным развитием полиморфной картины нарушений и возникновением полиморфных состояний, включавших в себя как элементы истерических, так и астенических личностных черт.

Депрессивный синдром, в абсолютном большинстве случаев, трансформировался в различные виды невротических развитий личности (истерическое, обсессивное, эксплозивное). На начальных этапах формирования невротического развития личности у пациентов отмечались проявления депрессивного аффекта. В последующем, на этапе формирования типов невротических развитий личности, происходило замещение аффективных переживаний ипохондрическими.

Выводы. Таким образом, динамика формирования невротического развития личности может быть как детерминированной начальным невротическим синдромом, так и носить поливариантный характер, в меньшей степени завися от особенностей начального невротического синдрома.

Однако, в ряде случаев, структурные особенности манифестного синдрома, в той или иной степени, все же наблюдаются на конечном этапе формирования невротического развития личности.

Литература

1. Глоссарий. Основные формы и синдромы для унифицированной клинической оценки состояния больных невротами: методическое письмо / МЗ РФ; управление по внедрению новых лекарственных средств и мед. техники; сост.: Б.Д. Карвасарский, Ю.Я. Тупицын. — М. — 1974 — 42 с.
2. Лакосина Н.Д. О критериях невротического развития // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1968. — № 6. — С.880-885.
3. Лакосина Н.Д. Клинические варианты невротического развития. — М.: Медицина. — 1970. — 222 с.
4. Либерман Ю.И., Шмаонова Л.М., Левит В.Г. Указания по заполнению карты эпидемиологического обследования с глоссарием клинических терминов // Акад. мед. наук СССР. Ин-т психиатрии. — М. — 1973. — 61 с.

Сведения об авторах

Сарсембаев Кайратбек Талгатбекович — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан. E-mail: kairatbek60@gmail.com

Алтынбеков Куаныш Сагатович — кандидат медицинских наук, главный врач городского центра психического здоровья г. Алматы, Казахстан. E-mail: kuanysh_altyn@mail.ru

Психологические защиты и подходы к психотерапевтической коррекции больных хронической ишемией мозга на инициальной стадии

Хяникяйнен И.В.¹, Михайлов В.А.², Смирнов А.В.³, Андрианова Т.В.⁴

¹ Медицинский институт Петрозаводского государственного университета,

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,

³ Государственный наркологический диспансер Республики Карелия,

⁴ Госпиталь ветеранов войн, Петрозаводск

Резюме. С целью выявления психосоциальных характеристик лиц с хронической ишемией мозга обследованы 280 пациентов организованной популяции г. Петрозаводска (средний возраст 53,9±8,1 лет; гендерный индекс 1:1). Контрольную группу составили лица (n=32), не имеющие признаков цереброваскулярного заболевания, сходные с группой больных по половозрастному составу (p>0,05). Установлено, что для лиц с дебютом цереброваскулярного заболевания характерно повышение общего показателя напряжения механизмов психологических защит за счет «отрицания», «компенсации», «проекции», «регрессии», «вытеснения», «реактивного образования». Выявленные психосоциальные предикторы больных с хронической ишемией мозга необходимо учитывать при организации оказания психотерапевтической помощи.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, психологические защиты, индекс жизненного стиля.

Psychological protection and approaches to psychotherapeutic correction of patients with chronic ischemia of a brain at an initial stage

Hyanikyaynen I.V.¹, Mikhailov V.A.², Smirnov A.V.³, Andrianova T.V.⁴

¹ Medical Institute of Petrozavodsk State University

² St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

³ State narcological clinic of Republic Karelia

⁴ Hospital of war veterans, Petrozavodsk

Summary. In order to identify the psychosocial characteristics of patients with chronic cerebral ischemia there were examined 280 patients of the organized population of Petrozavodsk (the median age 53,9±8,1 years; gender index 1:1). The control group consisted of persons (n=32) without signs of cerebrovascular disease, similar to the group of patients by sex and age composition (p>0,05). It is established that for persons with a debut of a cerebrovascular disease the increase of the general indicator of tension of mechanisms of psychological protection due to «denial», «compensations», «projections», «regressions», «replacement», «jet education» is typical. Identified psychosocial predictors of patients with chronic cerebral ischemia should be considered when organizing the provision of psychotherapeutic care.

Key words: chronic cerebral ischemia, psychological protection, index of vital style.

Сосудистые заболевания головного мозга (СЗГМ) представляют собой глобальную проблему современного здравоохранения и относятся к ведущим причинам смерти населения России и всего мира [12]. Характерной чертой цереброваскулярных расстройств на современном этапе стало существенное «омоложение» заболеваний, приводящих к их развитию: артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза [10]. Высокая частота сопутствующей психической патологии при данных расстройствах может быть связана с развитием психологической реакции на болезнь, а также с непосредственным поражением мозговых структур и нейромедиаторным дефицитом [16, 17].

Современная неврология достигла значительных успехов в точности и своевременности диагностики СЗГМ благодаря развитию нейровизуализационных методов, а современные фармако-

логические средства позволяют существенно снизить риск тяжелых осложнений и добиться положительной динамики неврологического дефицита. Однако этого оказывается недостаточно для полноценного соматического и психосоциального функционирования больных. Коррекция только неврологических симптомов и нормализация состояния церебральной гемодинамики не всегда приводит к улучшению показателей качества жизни больных, особенно показателей, характеризующих эмоциональное состояние больных цереброваскулярной патологией [9].

Хроническая ишемия мозга (ХИМ; в соответствии с МКБ-10), что сопоставимо с так называемой дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), — заболевание с медленно прогрессирующим нарастанием неврологических и психических расстройств, обусловленное хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными

эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения, и приводящее к социальной дезадаптации и в последующем к инвалидизации больного. Число подобных пациентов в нашей стране составляет не менее 700 на 100 тыс. населения с тенденцией к росту [13]. Помимо неврологических проявлений [7] и определенных личностных особенностей [14], у лиц с ранними формами СЗГМ выявляется сопутствующая психическая патология: депрессивный эпизод легкой или тяжелой степени тяжести (8%), рекуррентное депрессивное расстройство (8%), генерализованное тревожное расстройство (12%), смешанное тревожное и депрессивное расстройство (19%), невротизация (4%), микст вышеперечисленных диагнозов (49%) [11].

Жизнь человека проходит в постоянном взаимодействии со сложным и меняющимся миром, ставящим перед ним новые задачи, для решения которых могут быть использованы конструктивные или неконструктивные пути [1]. Негативное влияние постоянных стрессоров у пациентов с ранними формами СЗГМ уменьшается за счет работы психологических защит (ПЗ), которые позволяют снижать значимость негативного события, менять отношение к нему или качественно преобразовывать его. ПЗ — целостное устойчиво воспроизводимое социально обусловленное личностное образование психики, выполняющее функции предохранения личности от травмирующих переживаний и поддержания непротиворечивого позитивного чувства «Я». Механизм психологической защиты играет роль регулятора внутриличностного баланса за счет гашения доминирующей эмоции. В структуре ПЗ выделяют два уровня функционирования — внутри- и межличностный. В ряде случаев система механизмов ПЗ может давать сбой, что снижает адаптационный потенциал, способствуя возникновению невротических и психосоматических расстройств. Отсюда становится очевидной роль психотерапевтической работы с ПЗ у лиц с ХИМ, которая предполагает осознание и обучение приемам по их преодолению. Подобные реабилитационные программы достоверно улучшают течение и качество жизни у больных с СЗГМ [3]. Этому способствует также конкретизация мишеней психокоррекционных и психотерапевтических мероприятий, адресованных больным ХИМ [9]. Подобные программы не только нормализуют эмоциональное состояние больных, но и способствуют повышению их мотивации к лечению и устранению факторов риска, регрессу не только субъективных жалоб, но и объективных неврологических симптомов пациентов с цереброваскулярной патологией [15].

Сегодня имеется большой массив литературных источников, посвященных изучению психологических защит при многих заболеваниях: артериальной гипертензии [1], онкопатологии [5], антифосфолипидном синдроме [18] и т.д. Вместе с тем, применительно к проблеме ХИМ, вопросы структурирования ПЗ для дальнейшего выбора психотерапевтических стратегий в комплекс-

ной (медико-психологической) реабилитации этих пациентов проанализированы лишь в малом количестве работ [4, 9, 11].

Целью исследования явился анализ типологии и степени выраженности механизмов психологических защит в общей структуре адаптации к проявлениям хронической ишемии мозга на инициальной стадии.

Материалы и методы исследования

Основную группу составили лица организованной популяции г. Петрозаводска ($n=280$; средний возраст $53,9 \pm 8,1$ лет; гендерный индекс 1:1), имеющие клиническую картину цереброваскулярного заболевания (общемозговые «церебральные» жалобы; нарушение высших мозговых функций; очаговая рассеянная неврологическая симптоматика), подтвержденную результатами магнитно-резонансной томографии головного мозга (сосудистые очаги — $n \leq 5$, лейкоареозис — ≤ 10 мм, атрофия мозга — $\leq 1/8$ объема полушарий) при инициальной (первой) стадии ХИМ [8]. Кроме того, диагноз СЗГМ подтверждали посредством оценки церебральной гемодинамики с помощью триплексного сканирования брахиоцефальных и мозговых артерий (Logiq3-Expert, GE, США, 2007), а также использовали прочие лабораторные (липидный спектр, биохимические маркеры, в частности, гомоцистеин крови) и нейрофункциональные (электроэнцефалография) общепринятые методы диагностики ХИМ [6]. Контрольная группа включала здоровых лиц ($n=32$; средний возраст $52,4 \pm 6,5$ лет; гендерный индекс 1:1; $p > 0,05$).

Помимо сбора анамнестических данных и верификации ХИМ, использовали методику «Индекс жизненного стиля» (ИЖС) (опросник Р. Плутчика, Г. Келлермана и Х.Р. Конте в модификации Л.И. Вассермана) [2], предназначенную для диагностики механизмов психологической защиты «Я» и включающую 97 утверждений, требующих ответа по типу «верно — не верно». 8 эгозащитных механизмов (вытеснение, отрицание, замещение, компенсация, реактивное образование, проекция, интеллектуализация и регрессия) формировали 8 отдельных шкал. Подсчет результатов осуществляли по бланку ответов, который являлся одновременно и ключом. При этом подсчитывали только положительные ответы по каждой шкале (число утверждений в каждой шкале от 10 до 14), представляющие собой «сырые» очки, которые затем переводились в процентильные показатели, которые в последующем сравнивались в группах пациентов с ХИМ и здоровых лиц (в нашем исследовании их результаты рассматривали как нормативные). Кроме того, определяли общую напряженность психологических защит (производили суммарную оценку всех шкальных оценок) [2].

В исследовании использовалась автоматизированная процедура (Microsoft Excel) обработки протоколов методики ИЖС. Статистическая об-

работка данных выполнялась с помощью пакета Statistica 6.0 ($M \pm \sigma$).

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что для пациентов с ХИМ на инициальной стадии по сравнению с группой контроля было характерно повышение общего показателя напряжения механизмов психологических защит (табл.), что свидетельствовало о реально существующих, но неразрешенных внешних и внутренних конфликтах больных с СЗГМ, и не противоречило литературным данным [11]. У лиц с хронической недостаточностью мозгового кровообращения была обнаружена повышенная по сравнению со здоровой популяцией напряженность большинства ПЗ как глубинного внутриличностного образования, что было направлено на нивелирование тревоги [11], а также свидетельствовало об актуальности процесса психической адаптации этих пациентов.

Как видно из представленной таблицы, больные с ХИМ I стадии отличались от лиц контрольной группы значимо большей напряженности таких психологических защит, как: «отрицание», «компенсация», «проекция», «регрессия», «вытеснение», «реактивное образование» (в соответствии с ранговой оценкой) при отсутствии достоверных различий по шкалам: «замещение» и «интеллектуализация». У больных с дебютом СЗГМ по сравнению со здоровыми лицами значимого снижения показателей по какой-либо из шкал опросника ИЖС не выявили (нет блокады поведения, направленного на снижение напряжения, вызываемого активацией связанной с ним базовой эмоцией).

По вопросу типологии напряженности ПЗ у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время нет консенсуса. Так, у больных с артериальной гипертензией (вне зависимости от ее стадии) ПЗ функционируют неэффективно: «отрицание», «проекция» статистиче-

ски выше нормы, а «регрессия», «замещение» и «компенсация» — ниже нормы [1]. В тоже время у лиц с ДЭ II стадии в ходе исследования их личностно-психологических характеристик было выявлено доминирование таких механизмов защиты, как «отрицание», «вытеснение», «интеллектуализация», «реактивное образование» и снижение выраженности «компенсации» и «замещения» [11]. Напряженность ПЗ коррелирует со снижением уровня качества жизни и психической дезадаптацией [9]. К развитию психических расстройств у больных ХИМ в большей степени предрасполагают такие варианты защитных механизмов, как «регрессия» и «замещение» [11]. Гетерогенность полученных нами результатов (сочетание конструктивной ПЗ («компенсация») с наиболее деструктивными психологическими защитами («проекция», «вытеснение»)) обусловлена, вероятно, спецификой выборки пациентов с начальными формами нарушения мозговой гемодинамики (психосоматическое заболевание, когда адаптационные механизмы напряжены и дают сбой лишь в условиях повышенной функциональной нагрузки организма). Кроме того, у лиц с дебютом СЗГМ полиморфизм имеющихся ПЗ свидетельствует о разнонаправленных амбивалентных мотивах, проявляющихся внутри личности, а также указывает на то, что пациенты ХИМ не склонны к анализу и рефлексии своих поступков, мотивов, желаний. На структуру ПЗ у больных с дебютом ХИМ, вероятно, влияют постепенно нарастающие когнитивно-мнестические изменения (у данной когорты больных — снижение среднего балла по Краткому ориентировочному тесту до $16,36 \pm 8,51$ при результате теста у здоровых — $31,59 \pm 4,91$; $p < 0,05$) [14], препятствующие адекватному восприятию событий.

Ведущей по напряженности психологической защитой у лиц с дебютом ХИМ является «отрицание» ($63,2 \pm 3,7\%$) (механизм, в котором не признается существование неприятных фактов; личность больного исключает осознанное понима-

Таблица. Показатели средних оценок (процентилей) механизмов психологических защит (МПЗ) у пациентов с дебютом хронической ишемии мозга (ХИМ) и здоровых лиц

Механизм психологической защиты	Показатели средних оценок ($M \pm \sigma$)		Показатели средних оценок ($M \pm \sigma$)		Достоверность различий (p) лиц с ХИМ и лиц КГ
	Лица с ХИМ ($n=280$)	Ранг	Контрольная группа ($n=32$)	Ранг	
Отрицание	63,2±3,7	1	36,0±3,1	4	p<0,01
Вытеснение	51,9±3,2	6	32,8±3,5	6	p<0,01
Регрессия	56,7±5,0	4	31,7±3,7	8	p<0,01
Компенсация	58,9±4,0	2	31,9±4,7	7	p<0,01
Проекция	57,4±3,9	3	42,5±4,6	2	p<0,05
Замещение	39,1±2,1	8	34,8±3,0	5	p>0,05
Интеллектуализация	52,8±4,3	5	51,8±3,0	1	p>0,05
Реактивное образование	51,7±3,9	7	36,3±3,4	3	p<0,01
Общий показатель напряжения МПЗ	52,9±2,5		37,4±2,6		p<0,01

ние какого-то бы то ни было аспекта реальности). Данному механизму ПЗ соответствуют «доверяющие» и истероидные личностные черты [2]. Имея повышенную степень отрицания существующих проблем (в том числе, связанных с заболеванием), пациенты не воспринимают фрустрирующие тревожащие обстоятельства, что защищает личность от конфликта при проявлении мотивов, противоречащих основным ее установкам.

Больные с ХИМ на инициальной стадии характеризовались также такими ПЗ, как: «проекция» (субъект приписывает другим людям неосознаваемые мысли, идеи, ощущения и импульсы, которые нежелательны или неприемлемы ему в самом себе); «регрессия» (субъект претерпевает возвращение к более ранним паттернам адаптации, избегает тревогу посредством перехода на более ранние стадии развития либидо); «вытеснение» (механизм, при котором неприемлемое содержание мыслей изгоняется из сознания или находится вне его; другими словами, неприемлемые импульсы становятся бессознательными); «реактивное образование» (личность предотвращает выражение неприятных или неприемлемых для нее мыслей, чувств, поступков путем преувеличенного развития противоположных стремлений). «Компенсация» в выборке лиц ХИМ как конструктивная ПЗ характеризовалась попытками найти подходящую замену реального недостатка нестерпимого чувства другим качеством, чаще всего с помощью фантазирования или присвоения себе свойств, достоинств, поведенческих характеристик другой личности; либо преодолением фрустрирующих обстоятельств или сверхудовлетворением в других сферах.

Психологические защиты у лиц с дебютом СЗГМ рассматривали в контексте прочих психосоциальных факторов [14]. У этой же группы больных выявлялись: диффузный тип отношения к болезни с наиболее высокими оценками по сенситивному, тревожному, ипохондрическому типам; а также поиск социальной поддержки и принятие ответственности на себя как ведущие стратегии совладающего со стрессом поведения [14].

Поскольку ПЗ работают на избавление от фрустрации и эта категория психологическая, лечение и профилактика ХИМ как психосоматического заболевания должна выстраиваться в ряду психоаналитических — психотерапевтических методик (наряду с фармакотерапией по стандартным методикам, реализуемым неврологом, терапевтом в составе мультидисциплинарной бригады).

Основные задачи психотерапии больных с ДЭ были сформулированы следующим образом: содействие осознанию и принятию факта заболевания; помощь больному в переоценке значимости болезни и определении приоритетов возникших проблем; помощь в прощении себя и лиц, имевших отношение к болезни; помощь в постановке реальных жизненных целей; коррекция отношения пациента к болезни и ее лечению; обучение приемам преодоления стресса; переключение внимания пациента от прошлого к буду-

щему; укрепление реалистических ожиданий относительно перспектив выздоровления; помощь больному в повышении самооценки и восстановлению чувства самоидентичности; помощь пациенту в решении текущих проблем и перестройке образа жизни [20].

Психологические защиты, снижая значимость негативного события и изменяя отношение к нему на этапе возникновения заболевания путем отрицания существования как выявленного заболевания, так и объективно существующих внутриличностных проблем (о которых свидетельствуют повышение общего показателя напряжения механизмов, полиморфизм психологических защит и сочетание напряженности механизма ПЗ «вытеснение» и диффузного типа отношения к болезни, предполагающего сенситивные, тревожные и ипохондрические реакции) сыграли, несомненно, позитивную роль предохранения личности от травмирующих переживаний.

Однако в дальнейшем, в ходе психотерапевтической коррекции, погашенная, но не проработанная доминирующая эмоция, вероятно, и является тем краеугольным камнем, который затрудняет процесс улучшения показателей, характеризующих эмоциональное состояние больных цереброваскулярной патологией при коррекции неврологических симптомов и нормализации состояния церебральной гемодинамики.

В психотерапии лиц с СЗГМ имелись определенные сложности: процесс адаптации пациентов к новому состоянию был продолжителен; пациенты, находясь в состоянии выраженного эмоционального стресса, возлагали большие надежды на лекарственные и физические методы лечения, но не на психотерапию; отмечали наличие когнитивного дефицита, познавательных расстройств, ограничивающих возможность самонаблюдения, самоанализа, продуцирования новых мыслей и решения проблем; а также то, что больные плохо дифференцировали свои эмоциональные состояния и не могли выразить чувства [4]. Широкое распространение получили также программы, сочетающие когнитивные тренировки с психотерапией больных [19].

Нами были разработаны этапы коррекции негативных эмоциональных переживаний у лиц с ХИМ. На первом этапе организовывали лекции-уроки-презентации для всех желающих в «Школе для больных доинсультными заболеваниями» (психообразовательный цикл) с выполнением лицам с «функциональными» жалобами углубленного нейропсихологического тестирования (переход от оппортунистического скрининга к селективному). Второй этап заключался в проведении краткосрочных тренинговых корректирующих групп (8-10 человек), работающих в режиме аналитической терапии с «акцентом» на психологию взаимодействия в сочетании с выражением и проработкой подавленной доминирующей эмоции, приводящей к нетерпимому уровню тревоги. На третьем этапе разрабатывали индивидуальные лечебные программы (индивидуальная интегративная

психотерапия, физиолечение, лекарственные препараты седативной направленности).

После купирования острого переживания тревоги и редукции причин её возникновения у лиц с ХИМ в рамках индивидуальной психотерапевтической работы проводили конфронтации с вышеуказанными психологическими защитами (например, в случае «отрицания» — с конкордантным контрпереносом; «проекции» — с разницей между пациентом и полем проекции; «регрессии» — конфронтация с «сексуальными составляющими» или игнорирование и т.д.). Активно использовали методику «самоконтроля на основе внутренних ощущений» [1]: провоцировали появление «церебральных» жалоб с помощью срабатывания механизмов психологических защит на какой-либо искусственный, но строго специфичный и дозированный стимул (в рамках, например, таких ПЗ, как «компенсация», «реактивное образование»). Параллельно предлагали пациентам оценить собственную субъективную эмоциональную реакцию (гнев, удивление, тревога, страх) и различные телесные ощущения. По мере психоаналитической проработки ПЗ добивались усиления субъективных телесных ощущений. Именно тогда у больных появлялась сильная мотивация к лечению заболевания по стандартным методикам.

Таким образом, у больных с ХИМ при лечении основного заболевания при назначении психофармакокоррекции и организации оказания психотерапевтической помощи необходимо учитывать выявленные личностные особенности, связанные с ПЗ.

Выводы

Особенности личностно-типологических характеристик и механизмов психологических защиты личности пациентов на проявления инициальной стадии хронической ишемии мозга выступают в качестве предикторов психосоциальной дезадаптации при данном заболевании. Для лиц с дебютом цереброваскулярного заболевания характерно повышение общего показателя напряжения механизмов психологических защит за счет «отрицания», «компенсации», «проекции», «регрессии», «вытеснения», «реактивного образования». Выявленные закономерности учитывались нами при разработке индивидуальных психотерапевтических программ в рамках комплексной (медико-психологической) реабилитации данных пациентов.

Литература

1. Бронский В.И., Лапанов П.С. Восприятие жизненных событий, психологические защиты и подходы к психотерапевтической коррекции больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — № 11. — С. 19-23.
2. Вассерман Л.И., Ерышев О.Ф., Клубова Е.Б. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля. — СПб.: СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева. — 2005. — 50 с.
3. Голубев М.В., Бухаров Я.М., Головкин И.С. Эффективность психотерапии при ранних формах хронической цереброваскулярной недостаточности (хронической ишемии мозга) // Практическая неврология и нейрореабилитация. — 2007. — № 4. — С. 21-24.
4. Григорьева В.Н., Тхостов А.Ш. Психологическая помощь в неврологии. — Нижний Новгород: Издательство Нижегородской гос. мед. Академии. — 2009. — 444 с.
5. Долгова М.В., Курьян Л.А. Исследование особенностей психологических защит у женщин с диагнозом рак молочной железы // Личность в экстремальных условиях и кризисных ситуациях жизнедеятельности. — 2013. — № 3. — С. 168-169.
6. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпоронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2006. — 221 с.
7. Коробков М.Н., Дуданов И.П., Хяникяйнен И.В. Распространенность ранних нарушений мозгового кровообращения у жителей Республики Карелия // Медицинский академический журнал. — 2004. — № 2. — С. 96-104.
8. Маркин С.П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 6. — С. 1-7.
9. Мисютин В.В. Психологические факторы снижения качества жизни больных хроническими нарушениями мозгового кровообращения // Вестник Южно-Уральского государственного университета. — Серия: Психология. — 2012. — № 2. — С. 113-118.
10. Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2002-2006). — Терапевтический архив. — 2007. — № 9. — С. 25-30.
11. Петрова Н.Н., Леонидова Л.А., Баранцевич Е.Р., Поляков И.А. Психические расстройства у неврологических больных // Журнал неврологии и психиатрии. — 2006. — № 7. — С. 20-23.
12. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги // Анналы клинической и экспериментальной неврологии им.С.С. Корсакова. — 2007. — № 1. — С. 22-28.
13. Танашиян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга: перспективы патогенетической метаболической гемангиокооррекции // Журнал неврологии и психиатрии. — 2015. — № 9. — С. 70-75.
14. Хяникяйнен И.В., Михайлов В.А., Антонен Е.Г. Психосоциальные характеристики лиц с хро-

- нической ишемией мозга на инициальной стадии // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. — 2014. — № 4. — С. 106-113.
15. Чуприна С.Е., Пузин М.Н., Любимов А.В. Психокоррекция при дисциркуляторной энцефалопатии с аффективными расстройствами пограничного уровня // *Клиническая неврология*. — 2009. — № 1. — С. 23-25.
 16. House A. *Defining, recognizing and managing depression in neurological practice* // *Pract. Neurol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 196-203.
 17. Leentjens A.F., Aben I., Lodder J., Verhey F.R. *General and disease-specific risk factors for depression after ischemic stroke: a two-step Cox regression analysis* // *Int. Psychogeriatr.* — 2006. — Vol. 18. — P. 739-748.
 18. Maes M., Meltzer H., Jacobs J., Suy E., Calabrese J., Minner B., Raus J. *Autoimmunity in depression: increased antiphospholipid auto-antibodies* // *Acta. Psychiatr. Scand.* — 1993. — Vol. 87. — P. 160-166.
 19. Prigatano G.P., Aptman I.M. *Impaired awareness of behavioral limitations after traumatic brain injury* // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1990. — Vol. 71. — P. 1058-1031.
 20. Tyerman A., King N.S. *Intervention for psychological problems after brain injury* // *Clinical neuropsychology* / ed. by L.H. Goldstein, J.E. McNeil. — John Wiley & Sons, Ltd., England. — 2004. — P. 385-403.

Сведения об авторах

Хяникяйнен Игорь Викторович — к.м.н., ассистент кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института Петрозаводского государственного университета, докторант НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: hanikainen@yandex.ru

Михайлов Владимир Алексеевич — д.м.н., главный научный сотрудник, заместитель директора по инновационному научному развитию и международному сотрудничеству НИПНИ им. В.М. Бехтерева, руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями. E-mail: vladmikh@yandex.ru

Смирнов Антон Вячеславович — невролог Государственного наркологического диспансера Республики Карелия. E-mail: vlast.mozga@gmail.com

Андрианова Татьяна Владимировна — невролог госпиталя ветеранов войн г. Петрозаводска. E-mail: ligeia88@bk.ru

Социально-психологический портрет семей, воспитывающих умственно отсталого ребенка

Михейкина О.В.

ГАУЗ «Брянская областная психиатрическая больница № 1»

Резюме. Дисфункция семейной системы может служить значительным фактором, сдерживающим адаптацию ребенка с нарушениями в развитии. Проведенное исследование выявило некоторые психологические и социальные особенности, характерные для семей умственно отсталых детей, рекомендовано использование полученных результатов в разработке реабилитационных программ.

Ключевые слова: дети, умственная отсталость, семья, социально-психологическая помощь.

The case study of families with mental retarded children

Mikheykina O.V.

Bryansk Regional Psychiatric Hospital

Summary. Dysfunction of family system can be seen as a deterrent of social adaptation of mentally retarded children. In this research there were investigated some specific psychological and social characteristics and needs to be dealt with and deserve consideration of rehabilitation service.

Key words: children, mental retardation, family, social and psychological service.

Отличительной чертой современного этапа развития медико-социально-психологической помощи детям с психическими нарушениями является поиск эффективных путей взаимодействия специалистов различных профилей и семьи, воспитывающей ребенка [2, 5]. Согласно мнению некоторых авторов, в России нет единой концепции многопрофильной социальной и психолого-педагогической помощи семьям детей с нарушениями в развитии [6, 9]. В то же время наблюдается рост количества научных работ, свидетельствующих о необходимости активного изучения всего спектра проблем подобных семей [1, 3, 4, 7, 8].

Целью нашего исследования — анализ некоторых психологических, социально-демографических и экономических показателей семей, воспитывающих детей с умственной отсталостью.

Материалы и методы. В ходе исследования были проанализированы амбулаторные карты детей от трех до пятнадцати лет (N=621), наблюдающихся у психиатров Брянской областной психиатрической больницы и обратившихся за помощью с 1998 по декабрь 2013 года, с диагнозами: Легкая умственная отсталость (F70), Умеренная умственная отсталость (F71), Тяжелая умственная отсталость (F72). Из общего количества детей с умственной отсталостью, пациенты с F 70 составляли 78%, с F71 — 14% и с F 72 — 8%. Необходимые анамнестические сведения уточнялись с помощью участковых психиатров.

Также был использован опросник для оценки проблем, возникающих при уходе за больным ребенком [10]. Он содержит 10 вопросов, условно разделенных на два блока. Оценивались три параметра: объективное бремя — R- (особенности функционирования семьи, финансовые проблемы), субъективные внутренние чувства членов семьи —N — (вина усталость, беспокойство, тревога)

и общее бремя — P. Оценки выставлялись по 5-и бальной шкале и ранжировались в соответствии со степенью выраженности на высокие, средние и низкие значения.

В исследовании принимали участие родители 100 детей с умственной отсталостью в возрасте от 3 до 15 лет, обратившиеся за помощью в амбулаторное отделение Брянской областной психиатрической больницы в 2012-2013 году. Распределение по степени тяжести заболевания выглядело следующим образом: F70 — 61%, F71 — 29%, F72 — 10%.

Результаты. Статистический анализ анамнестических сведений, полученных из медицинской документации и в ходе опроса участковых психиатров, позволил выявить следующие особенности семей, воспитывающих детей с умственной отсталостью.

Низкая материальная обеспеченность и (или) неблагоприятные бытовые условия выявлены у 45 % семей. Большинство подобных семей воспитывает детей с легкой умственной отсталостью (48%). Процент семей детей с умеренной умственной отсталостью несколько ниже (41%). И самый низкий показатель характерен для семей детей с тяжелой умственной отсталостью (28%).

Злоупотребляют алкоголем или психоактивными веществами в 18% семей (в 23% семей, детей с F70, 6% — с F71 и 5% с — F 72). При этом, социально-неблагополучными, по мнению педагогов, социальных работников и участковых психиатров, являются 14% семей (17% с F70, 7% с F71 и 5% с F72).

Выявлены различия в составе семей, воспитывающих детей с интеллектуальной недостаточностью. Значительное количество детей (42%) живут в неполных семьях (45% детей с F70, 32% с F71, 37% с F72). Единственными в семье являются 43% детей (с F70 — 44%, с F71 — 4%, с F72 — 32%); 28% семей имеют двоих детей (с F70 — 28,5%,

	Среднее (средне-специальное) образование	Высшее	Неполное среднее, не получили образования
F70 (n=423)	352 (83%)	42 (10%)	39 (9%)
F71 (n=104)	63 (60%)	24 (23%)	17 (17%)
F72 (n=54)	23 (43%)	25 (46%)	6 (11%)

с F71—32%, с F72—14%); 27% семей имеют трех и более детей (с F70—26%, с F71—30%, с F72—33%). Необходимо отметить, что усыновленными или взятыми под опеку являются 10% детей (11% с F70 и 8% с F71).

Родители детей, воспитывающие детей с умственной отсталостью, имеют разный образовательный уровень. Среднее или средне-специальное образование получили 75% родителей (с F70—83%, с F71—60%, с F72—43%). Неполное среднее у 11% родителей (с F70—9%, с F71—17%, с F72—11%). Высшее образование, хотя бы одного из родителей, есть в 16% семей (с F70—10%, с F71—23%, с F72—46%) (табл.1).

Результатом исследования нагрузки на членов семьи являются следующие данные.

Значение общего бремени семьи, воспитывающей умственно отсталого ребенка (P)— $2,68 \pm 0,76$, при среднем уровне показателя 1,9-3,3. В зависимости от степени тяжести умственной отсталости значения общего бремени выглядят следующим образом: F70— $2,74 \pm 0,72$; F71— $2,62 \pm 0,88$; F72— $2,44 \pm 0,57$. Значение объективного бремени (*отношения в семье, режим функционирования ее членов, работа, финансы*) (L)— $2,21 \pm 0,94$, при среднем уровне 1,5-3,0. В семьях с F70— $2,19 \pm 0,89$; F71— $2,38 \pm 1,06$; F72— $1,83 \pm 0,79$. Значение субъективного бремени (*чувство беспокойства, тревога, вина, усталость*) (N)— $3,15 \pm 0,88$, средний уровень—2,0-4,0. В семьях с F70— $3,3 \pm 0,87$; F71— $2,86 \pm 0,93$; F72— $3,05 \pm 0,56$.

Выводы. Почти половина семей детей с легкой умственной отсталостью имеет низкое материальное обеспечение и (или) неблагоприятные условия проживания. При этом 45% семей являются неполными и более половины имеют двоих и более детей. Нередко детей опекают близкие родственники в связи с тем, что родители лишены родительских прав, находятся в местах лишения свободы или ведут асоциальный образ жизни.

Родители преимущественно со средним или средне-специальным образованием.

Семьи детей с F71 и F72 оцениваются как имеющие более высокое материально-бытовое обеспечение. Родители реже злоупотребляют психоактивными веществами и являются, по мнению учителей, социальных работников и врачей, в большинстве случаев семьями с благоприятным социально-психологическим климатом. Несколько ниже среди них процент неполных семей. В большинстве семей детей с F71 воспитываются двое или более детей, а семьи детей с F72 одинаково часто могут быть как многодетны, так и иметь только одного ребенка. Самый высокий процент родителей с высшим образованием у детей с F72 на втором месте родители детей с F71. Возможно, это связано с тем, что умеренные и тяжелые формы умственной отсталости реже являются наследственными.

Члены семей умственно отсталых детей испытывают в значительной степени как субъективную, так и объективную нагрузку. Родители детей с легкой умственной отсталостью более тревожны, обеспокоены будущим своей семьи и ребенка, чувствуют вину и усталость. В то время как в семьях детей с умеренной умственной отсталостью страдают отношения между членами семьи в связи с перераспределением ролей, изменением социального статуса одного или обоих супругов, потерей работы, отсутствием личного времени, финансовыми затруднениями, трудностями во взаимодействии с другими детьми.

В заключении необходимо отметить, что дисфункциональная семья, имеющая низкий ресурс, не способна в полной мере обеспечить адекватное функционирование всем ее членам, включая ребенка с нарушениями в развитии. Поэтому психотерапевтическое воздействие и социальную помощь можно рассматривать как необходимую составляющую процесса лечения и реабилитации детей с умственной отсталостью.

Литература

1. Зайцев Д.В. Социологический анализ современной семьи России // Дефектология. — 2001. — № 6. — С. 3-11.
2. Корень Е.В. Психосоциальная реабилитация детей и подростков с психическими расстройствами в современных условиях // Социальная и клиническая психиатрия. — 2008. — № 4. — С. 5-14.
3. Левченко И.Ю., Ткаченко В.В. Психологическая помощь семье, воспитывающей ребенка с отклонениями в развитии. — М.: просвещение. — 2008. — 240 с.
4. Макаров И.В. Клиническая психиатрия детского и подросткового возраста. — СПб.: Наука. — 2013. — 416 с.
5. Незнанов Н.Г., Макаров И.В. Умственная отсталость. Глава 30// Психиатрия. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2009. — С. 653-681.

6. *Организационная эволюция системы психиатрической помощи.* — СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева. — 2005. — 470 с.
7. *Ткачева В.В. Исторический экскурс в проблему семьи, воспитывающей ребенка с отклонениями в развитии.* // И.В. Добряков, О.В. Защиринская *Психология семьи и больной ребенок.* — СПб: Речь. — 2007. — С. 9-11.
8. *Ткачева В.В. Психологическое изучение семей, воспитывающих детей с отклонениями в развитии.* — М.: УМК «Психология». — 2004. — С. 11-47.
9. *Шипицына Л.М. Необучаемый ребенок в семье и обществе. Социализация детей с отклонениями интеллекта.* — 2-е изд. — СПб: Речь. — 2005. — 477с.
10. *Brennan A.M. Caregiver Strain Questionnaire — Short Form // Peabody Treatment Progress Battery.* — 2007. — Ch. 12. — P. 154-157.

Сведения об авторе

Михейкина Оксана Витальевна — к.м.н., заведующая диспансерным отделением №2 ГАУЗ «Брянская областная психиатрическая больница №1». E-mail: oromanova2006@rambler.ru

Церебролизин: спектр активности и данные исследований (часть 2)

Букреева Н.Д., Ракитянская Е. А.
ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Резюме. Как показывают результаты анализа экспериментальных и клинических исследований, применение церебролизина является эффективной и безопасной терапией при многих неврологических расстройствах, начиная от инсульта и заканчивая болезнью Альцгеймера. Первичный эффект препарата связан с влиянием церебролизина на определенные зоны гиппокампа и их функцию. Препарат обладает уникальным органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, способен к метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности, установленным в многочисленных экспериментальных исследованиях. Клиническая эффективность препарата подтверждена в ходе клинических испытаний, проводившихся с учетом требований GCP.

Ключевые слова: Церебролизин — Лекарственная терапия — Психиатрия — Неврология — Фармакология — Нейропротектор — Метаболическая регуляция — Функциональная нейромодуляция

Cerebrolysin: spectrum of activity and research data. Part 2

Bukreeva N.D., Rakityanskaya E.A.

Summary. The results of analysis of experimental and clinical studies have shown that Cerebrolysin application is safe and effective therapy for many neurological disorders ranging from stroke and ending Alzheimer's disease. The primary effect of the medicine is associated with the influence of Cerebrolysin on certain areas of the hippocampus and their function. The medicine has a unique organ-multimodal action on the brain, it is capable of metabolic regulation, neuroprotection, functional neuromodulation and neurotrophic activity, detected in numerous experimental studies. The clinical efficacy of the medicine is confirmed by clinical trials performed based on GCP requirements.

Key words: Cerebrolysin — Medical therapy — Psychiatry — Neurology — Pharmacology — Neuroprotective — Metabolic regulation — Functional Neuromodulation — Neurotrophic Activity

Клинические исследования действия церебролизина при различных заболеваниях

*Хроническая ишемия мозга
[дисциркуляторная энцефалопатия,
транзиторные ишемические атаки]*

В 1990 г. Ischenko и Ostrovskaia [21] сравнили воздействие церебролизина и различных препаратов, влияющих на вязкость крови, у 128 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Они установили, что церебролизин незначительно влияет на вязкость крови. В Австрии Kofler et al. [22] с помощью электроэнцефалографического метода изучали активность головного мозга у 41 больного пожилого возраста с умеренным «органическим мозговым синдромом». Было показано, что после 10 инфузий церебролизина в сочетании с мультивитаминными препаратами амплитуда ЭЭГ увеличилась по сравнению с группой сравнения, пациенты которой получали только мультивитамины. Авторы также изучали влияние применения десятидневного курса церебролизина на психометрические показатели 27 пациентов с органическим поражением мозга по сравнению с 14 больными, которые не получали этот препарат. Результаты показа-

ли достоверное улучшение в группе церебролизина. В 1991 г. Vereschagin et al. [42] пролечили 30 пациентов с мультиинфарктной деменцией церебролизином и сравнили результаты с 30 больными, получавшими плацебо. Церебролизин улучшал память, абстрактное мышление и время реакции пациентов, оцениваемых по тестам, что также подтверждалось изменениями на ЭЭГ. Pruszewicz et al. [31] назначали церебролизин при тяжелой степени потери слуха центрального генеза, улучшение наблюдалось в 36 % случаев терапии. В 1996 г. Iakno et al. [20] применяли церебролизин у 20 больных сосудистой деменцией. Наибольшее улучшение наблюдалось у пациентов с минимальным когнитивным дефицитом, что подтверждалось результатами ЭЭГ. В 2004 г. Gafurov, Alikulova курировали две группы больных с ишемическим инсультом полушарий мозга и сообщили, что церебролизин улучшил состояние пациентов обеих групп [12].

Проводились исследования динамики когнитивных функций при использовании церебролизина у пациентов с ХИМ [56]. Проведение курса церебролизина привело к достоверному увеличению количества воспроизведенных слов до 7-8, что соответствовало средним показателям нормы, повышению устойчивости внимания, что прояв-

лялось в виде равномерного запоминания слов на разных этапах теста.

Применение церебролизина привело к достоверному уменьшению количества ошибок как в первой, так и во второй половине теста на внимание, при этом их суммарное количество не превышало 2. Терапия церебролизином приводит к снижению истощаемости психических процессов, активизирует процессы синтезирования и обобщения, улучшает показатели мышления.

У пациентов с ХИМ до применения церебролизина обнаружилось выраженное снижение показателей когерентности в альфа- и тета-диапазоне, интеграция в дельта-диапазоне сохранялась в пределах нормальных значений.

Применение церебролизина привело к увеличению абсолютных показателей когерентности в альфа- и тета-диапазоне в средних внутриполушарных и межполушарных парах, что свидетельствует о нарастании уровня внутриполушарных и межполушарных интегративных процессов, и клинически соответствовало улучшению памяти и скорости мышления, увеличению способности к абстрагированию. Другим вариантом динамических изменений являлось снижение уровня интеграции в дельта диапазоне (до 0,2-0,5) при сохранении относительно сниженных (0,2-0,3) показателей интеграции в альфа- и тета-диапазоне, что сочеталось с положительной динамикой при проведении психометрического тестирования. В результате проведенного исследования обнаружена прямая зависимость между динамикой психометрических тестов и направленностью изменений уровня когерентности на ЭЭГ. Максимальное улучшение со стороны когнитивных функций соответствовало наибольшей выраженности положительных сдвигов по результатам когерентного анализа ЭЭГ.

Также было показано, что церебролизин в точных дозах 5 и 10 мл в течение 10 дней достоверно улучшает когнитивные функции и снижает выраженность астенического синдрома и депрессии у больных с ДЭ (дисциркуляторной энцефалопатией) [57]. После окончания курса лечения сохранялся длительный следовой эффект, продолжающийся до 3-4 мес. Клинические эффекты церебролизина подтверждались выявленным значительным снижением темпа прогрессирования ДЭ (дисциркуляторной энцефалопатии), а также статистически достоверным уменьшением риска развития ТИА (транзиторных ишемических атак) и инсультов. Терапия церебролизином характеризуется малым процентом развития побочных эффектов, хорошо переносится, в том числе, и пациентами старших возрастных групп.

Болезнь Альцгеймера (БА)

Данные о клинической эффективности церебролизина при БА были изучены в рандомизированных двойных слепых/открытых плацебо-контролируемых исследованиях и разных по дизайну сравнительных исследованиях с донепези-

лом, ривастигином [44]. Проведенные исследования показали, что терапевтический эффект препарата сохраняется на протяжении от 2 до 6 мес после завершения терапии. Критерии включения и исключения были сопоставимы в различных исследованиях. Пациентов включали в исследование в том случае, если у них была заподозрена БА на основании критериев NINCDS-ADRDA, реже — на основании критериев справочника по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV или более ранние версии). Обычно больные набирали менее 5 баллов по модифицированной шкале ишемии Хачински, около 12–24 баллов — по шкале MMSE (краткая шкала оценки психического статуса) и были в возрасте 50 лет и старше.

Важно, что во всех исследованиях использовались сходные критерии исключения, позволявшие отобрать только тех больных, у которых деменция была вызвана именно БА. Результаты проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований церебролизина, в которых оценивали вышеупомянутые первичные конечные точки, свидетельствуют о сопоставимом, статистически достоверном улучшении общих оценок по шкалам CIBIC-plus или CGIS/C у пациентов с легким и умеренным течением БА и у пациентов с большой степенью когнитивных нарушений в исходных условиях. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Bauer и соавт. [6], изучалось применение церебролизина у 53 пациентов с БА. Испытуемая группа (n=34) получала церебролизин в дозе 30 мл на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно 1 раз/сут 5 дней в нед в течение 4 нед. Контрольная группа получала плацебо. В качестве первичных переменных для статистического анализа использовались шкала ADAS-cog и шкала CGIS/C. В качестве вторичных переменных использовались шкала MMSE, шкала оценки старческой депрессии (GDS), индекс Катца (ADL), шкала Лоутона (IADL). После 4 нед лечения испытуемая группа демонстрировала значительные улучшения по шкалам ADAS-cog, CGIS/C и MMSE по сравнению с контролем. Среди испытуемой группы 82 %, 62 % и 44 % пациентов показали улучшения по ADAS-cog, CGIS/C и MMSE ретроспективно в сравнении с 31,6 %, 22 % и 17 % пациентов в контрольной группе. Исследование показало, что церебролизин — безопасный лекарственный препарат, улучшающий умственные способности и общее функционирование у пациентов с легкими или среднетяжелыми проявлениями БА.

В 2005 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного группой российских ученых [13]. С.Н. Гаврилова и соавт. Изучили наличие возможной связи между генотипом ApoE4 у больных с легкой и умеренной стадией БА и эффективностью нейротрофической терапии (на модели церебролизина) и холинергической терапии (на модели ривастигмина). Исследование проводилось в параллельных группах больных, сформированных по методу парного контроля, на 60 боль-

ных — по 30 в каждой группе. Больные 1-й группы получили 2 стандартных курса терапии церебролизином, каждый из которых состоял из 20 внутривенных капельных инфузий по 30,0 мл церебролизина и 100 мл физиологического раствора с перерывом в 8 нед. Больные 2-й группы получали ривастигмин в индивидуально переносимых максимальных суточных дозах. Общая продолжительность терапии в обеих группах составила 16 нед. Исследование начиналось с периода скрининга продолжительностью 4 нед. Через 8 нед после окончания курса терапии у больных обеих групп проводилась оценка эффективности 4-месячного курса терапии церебролизином и ривастигмином в равнозначных по численности и сопоставимых по клиническим параметрам группах больных с легкой и умеренной стадией БА, которая показала, что оба вида лечения сразу по завершении дают достоверный клинический эффект как в отношении когнитивного функционирования (шкалы MMSE и ADAS-cog), так и по оценке функциональной активности (шкала IADL). При отсроченной (катамнестической) оценке состояния больных через 8 нед после завершения лечения установлены отчетливые межгрупповые различия в снижении степени выраженности расстройств когнитивного и повседневного функционирования пациентов (соответственно, по ADAS-cog и IADL) в пользу церебролизина, причем, эти различия не зависели от тяжести деменции. Среди больных, получивших терапию церебролизином число респондеров (с улучшением оценки по ADAS-cog 4 балла и более, а также с оценкой по CGI как «умеренное и значительное улучшение») в 1,7 раза превышало число респондеров среди больных, лечившихся ривастигмином. Исследование также выявило связь между ApoE4 и терапевтическим ответом. Было обнаружено, что среди больных с ApoE4+ генотипом доля ответивших пациентов практически одинакова в группах, леченных церебролизином и ривастигмином. Среди пациентов с ApoE4- генотипом доля ответивших в группе больных, леченных церебролизином, в 3 раза превышала долю ответивших среди больных, леченных ривастигмином. Следовательно, больные с ApoE4- генотипом достоверно лучше реагируют на двоянные курсы церебролизина, нежели на 4-месячную терапию ривастигмином. Отсроченные эффекты церебролизина при оценке когнитивных функций (оценка по ADAS-cog) у больных с ApoE4- генотипом в 6,5 раз превосходили таковые ривастигмина. У больных с ApoE4+ генотипом отсроченные эффекты церебролизина достоверно не отличались от эффектов ривастигмина. У больных с ApoE4- генотипом отсроченные терапевтические эффекты при лечении церебролизином в 13 раз превосходили таковые у пациентов с ApoE4+ генотипом.

Исследование Alvarez et al. [2] было посвящено уточнению оптимальной дозы церебролизина. Больным с легкой и умеренной формами БА препарат вводили в дозах 10, 30 и 60 мл/день (5 дней в нед в течение 4 нед, затем 2 дня в нед

в течение 8 нед). Все группы терапии церебролизином продемонстрировали признаки улучшения после 4 недель лечения, тогда как подобный эффект не наблюдался в группе плацебо. В течение исследования пациенты в группе плацебо ухудшились приблизительно на 2 пункта по ADAS-cog, тогда как все пациенты, получавшие церебролизин, улучшили свое состояние относительно исходного. В группе терапии церебролизином 10 мл больные достигали максимального результата к 12-й неделе, к концу активного лечения. Лечебный эффект в основном сохранялся в течение 3 мес. после окончания активного лечения с улучшением почти на 2 пункта относительно исходного состояния. Полученные данные подтверждают способность церебролизина замедлять прогрессирование БА, поскольку даже после прекращения лечения состояние больных имело тенденцию к улучшению. В целом, несмотря на отсутствие существенных различий, определяемых по шкале ADAS-cog, следует подчеркнуть, что параллельно рейтингу CIBIC-plus в популяции PPP у 80% больных, получавших церебролизин, отмечена положительная реакция на лечение. На общий рейтинг также влияло улучшение способности больных к преодолению трудностей, возникающих в процессе повседневной жизни, что находило отражение в показателях шкалы инвалидности, связанной с деменцией.

Как известно, в патогенезе БА участвует нейровоспаление. Провоспалительные триггеры, включая циркулирующие цитокины, усиливают А патологию и активируют микроглиальные клетки, которые обычно накапливаются вокруг А депозитов и высвобождают нейротрофические факторы (воспалительные цитокины, активные формы кислорода), что вносит вклад в усиление нейронального повреждения. Дефицит нейротрофических факторов вносит вклад в формирование ранних нарушений в ходе этиопатогенеза БА. Было отмечено, что при БА и легких когнитивных нарушениях (ЛКН) наблюдается снижение содержания фактора роста нервов (NGF), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Подобное снижение нейротрофической сигнализации способствует дегенерации базальных нейронов переднего мозга — основного источника ацетилхолина в мозге, и предшествует задержке холинергической передачи при БА. Нейротрофические нарушения связаны также с ухудшением нейрональной пластичности, апоптозом, А- и tau-связанной патологией, утратой синапсов и когнитивными нарушениями [16].

В 1994 г. Ruther et al. [36] в двойном слепом контролируемом плацебо исследовании изучали эффективность церебролизина у 120 пациентов с БА средней степени тяжести. В данном исследовании была продемонстрирована умеренная эффективность терапии церебролизином. В работе Rainer et al. [32] лечение 645 пациентов с деменцией церебролизином 30 мл на протяжении 17,8 дней способствовало улучшению состояния

у 80 % из них при оценке по шкале общего клинического впечатления. Уровень достоверности был достигнут у больных более молодого возраста и пациентов с менее тяжелым состоянием. В нескольких обзорах лечение церебролизином отмечено как потенциально эффективная терапия БА. Windisch et al. [44] в нескольких клинических исследованиях установили возможность церебролизина стимулировать процессы восстановления при хроническом повреждении мозга, при этом достигнутый положительный эффект сохранялся длительно. Roshchina et al. [33] показали, что дополнительный прием церебролизина 30 мл один раз в сутки в дополнение к терапии амиридином, способствовал лучшему клиническому эффекту у 20 пациентов по сравнению с 23 больными, принимающими только амиридин. Многоцентровое двойное слепое контролируемое плацебо исследование применения церебролизина у 53 пациентов с БА (Vae et al., [5]) продемонстрировало достоверное улучшение когнитивных функций и общего состояния больных деменцией легкой и средней степени тяжести на фоне приема препарата. Основываясь на этих результатах, Molloy и Standish [27] предположили необходимость назначения церебролизина пациентам с БА. Длительное сохранение положительного эффекта терапии было показано в работе Ruther et al., где состояние 101 пациента оценивалось через 6 месяцев после завершения 4-недельной терапии церебролизином в дозе 30 мл по сравнению с приемом плацебо. Лечение церебролизином приводило к лучшим результатам по сравнению с плацебо, которые сохранялись на протяжении нескольких месяцев после окончания курса [37, 38].

Windisch [44] на основании анализа литературных данных заключил, что в трех двойных слепых контролируемых плацебо исследованиях терапии церебролизином у больных с БА приводила к достоверному улучшению когнитивных функций, общему функционированию пациентов и улучшению их активности в повседневной жизни, что может рассматриваться как «терапия, модифицирующая течение заболевания».

В 2001 г. Ruether et al. [35] провели 28-недельное двойное слепое контролируемое плацебо исследование 4-недельного курса лечения церебролизином у 149 пациентов с БА. Результатом терапии явилось улучшение у 64,5 % пациентов в группе церебролизина по сравнению с 41,4 % пациентов группы плацебо по шкале GCI. Также наблюдалось отличие в 3,2 балла по шкале ADAS-cog в пользу группы приема церебролизина. Положительный эффект сохранялся на протяжении двух месяцев после окончания терапии, после чего был назначен повторный курс лечения. Оценка терапии, проведенная через два месяца после окончания второго курса лечения, подтвердила сохранение долгосрочного положительного эффекта.

Благотворное влияние церебролизина на активность пациентов в повседневной жизни при БА показана в работе Muresanu et al. [28]. Хорошая переносимость препарата и достоверное

улучшение по шкале GCI, сохранившееся через 2 месяца после окончания активной терапии, были продемонстрированы Panisset et al. [30] в рандомизированном двойном слепом исследовании применения церебролизина 30 мл 5 дней в неделю на протяжении 4 недель у 192 больных с БА.

Gavrilova et al. [13] сравнивали эффективность терапии церебролизином и холинергическим препаратом экселон у пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести БА, отдельно проводилась оценка у пациентов с ApoE4- и ApoE+ генотипом. Уровень положительного ответа был в 1,7 раза выше в группе приема церебролизина по сравнению с группой терапии пациентов, принимающих экселон. Терапия церебролизином была более эффективной в подгруппе пациентов с ApoE4-генотипом, отмечена трехкратная разница по сравнению с подгруппой пациентов с ApoE4+генотипом. Целесообразность использования более высоких доз церебролизина показана в работе Roshchina et al. [33] при сравнении двух доз препарата (10 и 30 мл) на протяжении 19 месяцев, когда более высокая доза способствовала в большей степени сохранению когнитивных функций и замедлению прогрессирования болезни. Alvarez et al. [2] провели 24-недельное двойное слепое контролируемое плацебо исследование сравнения трех доз церебролизина (10, 30 и 60 мл), вводимого 5 дней в неделю на протяжении первых четырех недель терапии с последующим переводом на инфузии два раза в неделю еще 8 недель. Доза 10 мл способствовала улучшению когнитивных функций, доза 60 мл была достоверно более эффективной у больных с наличием психической симптоматики. Таким образом, имеющиеся клинические исследования церебролизина подтверждают его долговременный положительный эффект у пациентов с БА.

Церебролизин оказывает плейотропное действие на основные патогенетические события при БА [34]. Исходя из фармакологических особенностей церебролизина, возможно говорить о его терапевтическом применении при tau-связанных дементных расстройствах, таких как фронто-tempоральная деменция. Еще один аспект, касающийся потенциального применения церебролизина, вытекает из того факта, что почти все плейотропные эффекты препарата отчетливо проявлялись в гиппокампе и фронтальной коре — двух областях мозга, которые обуславливают клинические проявления БА и фронто-tempоральной деменции.

Показано, что при БА необходимо применение препаратов с плейотропным механизмом действия для достижения болезнь-модифицирующий эффекта, направленного на замедление или торможение прогрессирования болезни [33, 34]. Обладая нейротрофическим действием, Церебролизин эффективен как в виде монотерапии, так и с препаратами, одобренными в настоящее время для лечения БА. Хорошо известно, что эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы — средств первой линии для лечения легких и умеренных форм БА — снижается с течением

времени. Утрата эффективности холинергических средств может быть отчасти объяснена тем фактом, что холинергические нейроны прогрессивно деградируют при БА. С другой стороны, дефицит трофических факторов, присутствующий на ранних стадиях БА, может быть ответственен за дегенерацию холинергических нейронов.

Это подтверждается рядом научных данных:

1) зрелый NGF усиливает выживаемость холинергических нейронов путем активации их специфических TrkA-рецепторов; 2) незрелый про-NGF вызывает гибель клеток путем воздействия на рецепторный комплекс, состоящий из низкоаффинного нейротрофинового рецептора p75NTR и сортилина; 3) в головном мозге при БА наблюдается снижение содержания TrkA-рецепторов и увеличение уровня про-NGF в контексте отсутствия изменений со стороны сортилина/p75NTR. Подобный нейротрофический статус головного мозга при БА способствует апоптозу и смерти холинергических нейронов.

Применение нейротрофических средств, таких как церебролизин, способных защищать холинергические нейроны от дегенерации, может увеличивать и/или пролонгировать чувствительность этих нейронов к холинергическим средствам, улучшая клиническое состояние у пациентов с БА [29].

Безопасность и эффективность церебролизина, донепезила и комбинированной терапии сравнивали в 28-недельном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, включавшем пациентов с легкими и умеренными формами БА. Пациенты были случайным образом распределены в одну из трех групп терапии и получали лечение либо церебролизин 10 мл (ежедневные внутривенные инфузии 5 дней в неделю в период 1–4-й и 13–16-й недель исследования), либо донепезилом 10 мг (5 мг/день перорально в течение первых 4 недель, а затем 10 мг/день), либо комбинацией обоих средств. Первичными конечными точками исследования были изменения к 28-й неделе по шкале ADAS-cog+ и CIBIC+ относительно исходного уровня. Изменения в повседневной активности (по шкале ADCS-ADL) и поведении (по шкале NPI) были оценены на 16-й и 28-й неделях в качестве вторичных показателей эффективности. На 16-й и 28-й неделях был выполнен анализ показателей у ответивших пациентов по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+. При проведении оценки общеклинического исхода были обнаружены достоверные различия в группах церебролизина и комбинированной терапии по сравнению с группой донепезила [29].

Наибольшее улучшение когнитивных функций относительно исходного уровня по шкале ADAS-cog+ к 28-й неделе наблюдалось в группе комбинированной терапии, после чего следовали группы церебролизина и донепезила. Комбинированная терапия вызывала также более выраженное улучшение в когнитивной сфере по сравнению с монотерапией в течение всего времени исследования и увеличивала количество ADAS-cog+

ответивших пациентов (40,3 %) по сравнению с терапией церебролизин 32,8 %) и донепезилом (28,8 %), что свидетельствует об аддитивных эффектах церебролизина и донепезила в отношении когнитивных функций. В дополнение к этому комбинированная терапия достоверно улучшала показатель повседневной активности по сравнению с донепезилом на 16-й неделе.

Результаты оценки общеклинического исхода (по шкале CIBIC+ на 28-й неделе) выявили преимущество церебролизина (в виде монотерапии или в комбинации) над донепезилом. Анализ данных пациентов, ответивших на терапию, показал, что улучшение относительно исходного уровня наблюдалось у большинства пациентов, получавших церебролизин [64,1 %] или комбинированную терапию [62,7 %], по сравнению с 37,9 % пациентов в группе донепезила. Превосходство церебролизина (монотерапии или в комбинации) над донепезилом, наблюдаемое в отношении значений по шкале CIBIC+, при анализе ответивших пациентов и при оценке отношения шансов, согласуется с результатами оценки отдельных доменов, где были выявлены более высокие баллы улучшения у пациентов, получавших лечение церебролизин 32,8 %).

Терапия церебролизин 32,8 %) и холинергическими средствами может обеспечивать длительные клинические положительные эффекты у пациентов с БА. Церебролизин защищает холинергические нейроны от дегенерации и, как следует из результатов настоящего исследования, может вносить вклад в усиление и/или пролонгирование холинергического ответа в течение длительного периода у пациентов с БА, что представляет собой возможность замедлить прогрессирование заболевания [3].

Сравнение эффективности церебролизина и ривастигмина проводили у пациентов с легкими и умеренными формами БА в ходе 24-недельного открытого исследования с группой активного контроля. Пациенты получали лечение 30 мл церебролизина или максимально переносимой дозой ривастигмина. Оценка когнитивных функций (MMSE и ADAS-cog), повседневной активности (IADL) и общеклинического исхода (CGI) была выполнена в исходных условиях, во время фазы лечения и спустя 8 недель после окончания лечения.

К концу лечебного периода церебролизин и ривастигмин вызывали достоверное улучшение по шкале ADAS-cog и по шкале IADL. Доля пациентов, ответивших по шкале CGI, составила 80 % в группе церебролизина (46,6 % ответов умеренной степени выраженности) и 63,3 % — в группе ривастигмина (26,7 % ответов умеренной степени выраженности). К 24-й неделе позитивные эффекты церебролизина при оценке по шкалам ADAS-cog и IADL были достоверными, в то время как положительное воздействие ривастигмина на оба параметра было полностью утрачено [59].

В 2015 году был опубликован мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований применения церебролизина при болезни Альцгеймера легкой или средней степени тяжести

[53]. Церебролизин оказывал наибольшее влияние на когнитивные функции на 4 неделе терапии. По показателям общего клинического эффекта различия были достоверными как на 4-й неделе, так и спустя 6 месяцев. Показатель общих клинических изменений составил 3,32 (отношение шансов, 95 % ДИ=1,20-9,21) на четвертой неделе и 4,98 (95 % ДИ=1,37.. 18,13) — через 6 месяцев. Таким образом, результаты данного мета-анализа свидетельствуют о том, что церебролизин эффективен при болезни Альцгеймера.

В соответствии с опытом, накопленным в ходе контролируемых клинических исследований, доза церебролизина, которая должна быть использована у пациентов с БА, составляет 10-30 мл/день. Рекомендуемая схема лечения при БА сводится к тому, чтобы вводить церебролизин курсами по 20 внутривенных инфузий (5 дней в неделю в течение 4 недель) с наличием периодов без лечения между курсами. И хотя количество курсов лечения должно быть выбрано в соответствии с клиническим ответом пациента, предполагается использование двух-четырех курсов в год с межкурсовыми интервалами 8–20 недель. В начале терапии считается более правильным проводить два последовательных курса лечения церебролизином в течение первых 6 месяцев, поскольку имеются данные о наличии усиливающего эффекта, если второй курс проводится спустя 8 недель после окончания первого. Одной из альтернативных схем лечения является введение 10 внутривенных инфузий церебролизина во время первых 2 недель терапии, вслед за которым обычно выполняют 2–3 инфузии в неделю в течение последующих 2–4 недель. У пациентов с БА рекомендуется выполнять ежедневные инъекции вместо установок на длительное время внутривенных катетеров во всех случаях, когда это возможно. Еще одной важной деталью, которую нужно принять во внимание, является тот факт, что клинический ответ на церебролизин обычно более заметен к концу лечебного периода либо после него.

Результаты доклинических и клинических исследований Церебролизина подтверждают его применение у пациентов с легкими, умеренными и умеренно тяжелыми формами БА в качестве эффективной терапии. Церебролизин проявляет плейотропные эффекты [7].

Результаты проведенных исследований показывают, что церебролизин может замедлять прогрессирование БА. Лечение церебролизином обычно хорошо переносится, и возникающие побочные явления крайне редко ведут к отмене лечения. Помимо этого, церебролизин может использоваться в комбинации с традиционными лекарственными средствами, применяемыми в лечении БА, для достижения более выраженного терапевтического эффекта [13].

Острый инсульт (острая ишемия головного мозга)

Исследования двух последних десятилетий позволили определить важную роль нейропротек-

тивной терапии ишемического инсульта. Терапевтические свойства церебролизина, как эффективного нейротрофического препарата, изучались при лечении ишемического инсульта в исследованиях, проводившихся в Австрии, Германии, России, Венгрии, Польше и других странах.

Полученные результаты выявили позитивное воздействие препарата на зону ишемического поражения мозга за счет сохранения нейронов, еще не подверженных необратимому процессу гибели, а также положительное влияние церебролизина на статус других клеток мозга, которые способны взять на себя функции нейронов пораженной зоны. Также наблюдалось улучшение общей двигательной активности и повышение уровня когнитивных процессов.

В исследовании Gusev et al. [17] продемонстрировано, что ежедневное внутривенное введение церебролизина в дозах 10, 20 и 30 мл на протяжении 10 дней способствует более быстрому восстановлению пациентов с острым ишемическим инсультом средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой больных, получавших только базовую терапию. В 1995 г. Domzai и Zaleska [10] показали равнозначный эффект от назначения 15 мл церебролизина в сутки в течение 21 дня по сравнению с другими препаратами. Sidorenko et al. [39] отмечали положительные результаты от ретробульбарного введения церебролизина пациентам с частичной атрофией зрительного нерва в 50% случаев по сравнению с 25 % в контрольной группе больных, не получавших лечения. В исследовании Корпи и Barolin [23] было доказано положительное влияние введения церебролизина в сочетании со стандартным лечением на уровень восстановления у 318 пациентов, перенесших инсульт, по сравнению со 100 больными, которые получали только стандартную терапию.

Funke et al. [11] доказали нейропротекторный эффект церебролизина в двойном слепом контролируемом плацебо исследовании, определив, что данный препарат способствовал нормализации показателей количественной ЭЭГ у 48 здоровых добровольцев, которые подверглись временной ишемии мозга. Благотворное влияние на электроэнцефалографические показатели и объем ишемического очага повреждения было также показано в работе Skvortsova et al. [40] у пациентов с ишемическим инсультом в области сонной артерии при введении Церебролизина в дозах 10 или 50 мл один раз в сутки. Отмечалось улучшение электроэнцефалографических показателей у 72,7 % больных, получавших терапию церебролизином, и достоверное уменьшение прироста объема очага повреждения. В рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании 146 пациентов были разделены на две группы: группа стандартной терапии плюс плацебо и группа стандартной терапии плюс церебролизин в дозе 50 мл/сут на протяжении 21 дня. Все пациенты включались в исследование в течение 24 часов с момента развития симптомов, длительность наблюдения составила 90 дней

(Ladurner et al., [25]). Лучшие результаты в группе церебролизина по сравнению с группой плацебо отмечались по Канадской двигательной шкале, индексу Barthel, шкале GCI, при этом уровень достоверности достигнут не был. Достоверное отличие зафиксировано по результатам оценки когнитивных функций, оцениваемых по шкалам MMSE и короткому синдромальному тесту (SST).

В 2016 году в журнале «Stroke» Американской Ассоциации Сердца и Инсульта (AHA/ASA) опубликованы результаты исследования CARS (Церебролизин и восстановление после инсульта). В ходе рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого, мультицентрового исследования были подтверждены положительные эффекты добавления Церебролизина к методам лечения и ранней реабилитации пациентов после ишемического инсульта по показателям восстановления моторной функции и улучшения общего исхода [54].

Сосудистая деменция

Сосудистая деменция — это гетерогенный синдром, включающий несколько различных клинико-патологических проявлений: преимущественное поражение фронтальной коры мозга с нарушением двигательных функций, внимания и поведения.

Было проведено крупное многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование препарата церебролизин у пациентов с доказанной сосудистой деменцией [17]. Первичной конечной точкой был общий исход по показателям когнитивной функции — на основании когнитивной части модифицированной шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog+), и общее клиническое функционирование — на основании оценки по шкале впечатлений об изменениях течения болезни, основанной на врачебном опросе и на оценке лиц, оказывающих помощь больным (CIBIC+), после 24-х недель введения препаратов. Церебролизин привел к существенному улучшению каждого из первичных параметров. Добавление церебролизина значительно улучшало клинический исход, и это преимущество сохранялось, как минимум, в течение 24-х недель. Церебролизин характеризовался как безопасный препарат, который хорошо переносился пациентами.

Эффективность применения сравниваемых стратегий лечения при легкой и умеренно выраженной степени сосудистой деменции была также взята из исследования Guekht A.V. et al. [19]. Первичными показателями эффективности являлись баллы по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+. Изменения данных двух показателей к 24-й неделе при сравнении с исходными значениями были определены как первичные конечные точки исследования. По результатам исследования на 24-й неделе отмечено существенное улучшение по шкале ADAS-cog+ на 10,6 баллов в группе препарата церебролизин по сравнению с 4,4 баллами — в груп-

пе контроля. Оценка по шкале CIBIC+ в среднем улучшилась на 2,84 в группе, получавшей Церебролизин, и на 3,68 — в группе контроля. Анализ эффективности препаратов показал более высокие показатели в группе церебролизина (улучшение ADAS-cog+ на ≥ 4 балла по сравнению с начальным уровнем, 82,1 % по сравнению с 52,2 %; баллы по CIBIC+: < 4 на 24-й неделе, 75,3 % по сравнению с 37,4 %; общий результат ADAS-cog+ и CIBIC+: 67,5 % по сравнению с 27,0 %). Число пациентов, выбывших из исследования по причине неблагоприятных явлений, было сходным в обеих группах: 2,5 % в группе препарата церебролизин и 1,7 % — в группе плацебо. Таким образом, терапия препаратом церебролизин была безопасной и хорошо переносилась.

В.В. Шпрах, И.А. Суворова [38] с целью изучения эффективности и безопасности длительной терапии церебролизином при сосудистой деменции обследовали 48 пациентов в возрасте от 59 до 77 лет с легкой и умеренной степенью заболевания. Установили высокую терапевтическую эффективность длительной терапии церебролизином, что проявлялось улучшением когнитивных, функциональных и двигательных функций при различной степени тяжести деменции на раннем и отдаленном этапах лечения. Длительная терапия позволяет предотвратить прогрессирование когнитивных нарушений и замедлить развитие сосудистой деменции.

Опубликованный в 2013 году Кохрановский обзор и мета-анализ использования церебролизина при сосудистой деменции базировался на 6 рандомизированных контролируемых исследованиях, включивших 597 человек [55]. При измерении когнитивной функции при помощи инструмента MMSE было установлено, что когнитивная функция в группе пациентов с сосудистой деменцией улучшалась (взвешенное различие средних (BPC) 1,1, 95%ДИ=0,37 .. 1,82). Аналогичный результат получили и при использовании инструмента ADAS-cog+ (BPC=-4,01, 95%ДИ=-5,36 .. -2,66). Общее клиническое функционирование пациентов также улучшалось (относительный риск 2,71, 95 % ДИ= 1,83.. 4,00). В группе лечения церебролизином не отмечено большего числа побочных эффектов и нежелательных явлений в сравнении с контролем. На основании данных этого мета-анализа можно сделать вывод об эффективности церебролизина при сосудистой деменции.

Депрессии

Деструктивные возрастные процессы в различных отделах головного мозга, сопровождающиеся развитием депрессивных расстройств, являются частично обратимыми при терапии нейротрофическими и нейропротективными препаратами. Было показано [24], что у больных эндогенной депрессией терапевтический эффект сочетанного применения антидепрессантов с церебролизином намного превышает таковой по сравнению с монотерапией антидепрессантами при ле-

чении апато-адинамических депрессий. По сравнению с контрольной группой при назначении антидепрессантов с церебролизином обнаруживаются более быстрое (на 1–2 неделю) наступление и большая степень выраженности терапевтического эффекта в ходе курсового лечения, лучшая переносимость, в 2 раза меньшая частота побочных явлений у каждого больного, а также «нейтрализующее» влияние Церебролизина на психические и соматовегетативные побочные эффекты антидепрессантов.

Углубление терапевтического эффекта под влиянием включения в комплекс терапии церебролизина может найти объяснение в современных представлениях о морфофункциональных изменениях при депрессии, особенно коморбидной цереброваскулярной патологии. В первую очередь это касается установленного у подобных пациентов снижения объема определенных отделов мозга. К таковым относится лобная кора, в особенности ее орбитофронтальные и префронтальные области, в которых отмечается уменьшение плотности и размера нейронов и глиальных клеток. У пациентов с поздневозрастной депрессией снижен объем гиппокампа, уменьшены размеры и плотность расположения клеток зубчатой извилины и пирамидных нейронов гиппокампа. Наряду с этим снижен объем базальных ганглиев и отмечаются изменения амигдалы. Существует предположение о том, что структурные нарушения составляют ту основу, которая формирует уязвимость с точки зрения вероятности развития депрессии [24].

Одним из важных объяснений морфологических изменений при депрессии является нейротрофическая теория ее развития [60]. Последняя придает одну из ведущих ролей в этом плане дефициту нейротрофинов. Подобные вещества составляют регуляторные белки нервной ткани, которые вырабатываются в ее клетках, в существенной мере предопределяя многие процессы в нейронах, в частности поддержание нейронального роста и дифференциацию нервных клеток, их пластичность и выживаемость [1].

В очагах ишемического поражения головного мозга также отмечается снижение количества нейротрофинов при одновременном усилении гибели нервных клеток. В сочетании с общностью проявлений стрессорной активации симпатoadrenalовой системы и при депрессии, и при цереброваскулярной патологии, в случае коморбидности обоих заболеваний есть все основания предполагать взаимное патогенетическое потенцирование обоих патологических процессов. В то же время морфологические изменения при депрессии, по крайней мере, частично обратимы в результате лечения нейротрофическими и нейропротективными препаратами [15].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) выделяется среди других нейротрофинов как наиболее тесно связанный со стрессом и аффективной патологией. В этой связи необходимо отметить, что нейрпептиды одного из представите-

лей нейрометаболических препаратов — церебролизина — характеризуются существенным структурным и функциональным сходством с нейротрофическими факторами, в особенности — BDNF. Отсюда следует обоснованность предположения о значительной оптимизирующей роли известных из литературы нейротрофического, нейропротективного и нейропластического эффектов данного препарата, а также стимуляции им процессов нейрогенеза, в ходе лечения депрессий позднего возраста, коморбидных церебрально-сосудистой патологии [18, 28].

Депрессии в рамках эндогенных заболеваний

При использовании в схеме лечения эндогенных депрессий [24] церебролизина количество больших с побочными эффектами, связанными с антидепрессантами, значительно сокращается по сравнению с контрольной группой больных: в основной группе наблюдений они имели место у 50 % пациентов, а в контрольной — встречались более чем в 1,5 раза чаще, — в 78,5 % случаев. За счет стимулирующего действия церебролизина нивелируется повышенный седативный эффект ряда антидепрессантов, уменьшается общая заторможенность, что зачастую воспринимается больными и как доказательство уменьшения депрессивной симптоматики. Церебролизин, значительно повышая переносимость антидепрессантов, не только уменьшает количество и частоту нежелательных побочных явлений при их применении, но и значительно изменяет их спектр. Так, было показано, что введение церебролизина в схему терапии значительно снижает количество свойственных антидепрессантам холинолитических и вегетативных побочных эффектов, которые, как правило, тяжело переносятся пациентами и затрудняют продолжение назначенного антидепрессивного лечения, требуют коррекции дозы антидепрессанта или даже его отмены. При терапии церебролизин почти или совсем нивелируются такие нежелательные признаки, как нарушение аккомодации, гипергидроз, склонность к запорам, сухость во рту и нарушение мочеиспускания [61].

Введение в схему лечения эндогенных депрессий церебролизина всегда обеспечивало лучшую переносимость психотропных средств и лучшую безопасность самой терапии [9].

Церебролизин при его внутривенном капельном вливании, используемый как дополнительное средство в схеме лечения эндогенных депрессий антидепрессантами, существенно оптимизирует их терапевтический эффект, проявляя отчетливое активирующее (стимулирующее) влияние в спектре его психотропной активности. Он может быть рекомендован в качестве дополнительного средства при лечении апато-адинамических депрессий, а также при терапии эндогенных депрессий антидепрессантами-седатиками (амитриптином), придавая психотропному действию со-

четанной терапии «универсальность» (сбалансированность). При сочетании антидепрессантов с церебролизином достигается их лучшая переносимость и корректируется ряд свойственных им нежелательных побочных эффектов, обеспечивая лучшую субъективную переносимость терапии антидепрессантами у больных эндогенной депрессией.

Другие состояния

Церебролизин может быть эффективным при лечении ряда других неврологических заболеваний, например, диабетической невропатии [8], при нейрохирургических вмешательствах, синдроме Ретта [14], сосудистой деменции, а также черепно-мозговой травме. В 2000 г. Matula и Schoegg [26] предположили, что использование церебролизина может быть полезно для предотвращения когнитивных нарушений после нейрохирургических вмешательств или таких неврологических нарушений, как спутанность сознания, дезориентация.

Deigner et al. [9] выдвинули гипотезу о том, что церебролизин может действовать при нейродегенеративных заболеваниях путем предотвращения нейронального апоптоза. В 2001 г. Vereshchagin et al. [43] в течение двух лет проводили двойное слепое плацебо контролируемое исследование, ежегодно назначая церебролизин курсом 28 дней по 15 мл один раз в день 42 больным сосудистой деменцией. В результате были отмечены стабилизация когнитивных нарушений и предотвращение прогрессирования сосудистой деменции. Alvarez et al. [4] использовали церебролизин для лечения больных с черепно-мозговой травмой. При этом наблюдалось значительное улучшение клинических исходов на протяжении года исследования без развития каких-либо побочных эффектов. В 2005 г. Wong et al. [45] сообщили о благоприятном влиянии церебролизина на исходы лечения умеренных и тяжелых черепно-мозговых травм. В группе церебролизина через 6 месяцев после окончания терапии у 67 % пациентов были отмечены хорошие результаты (GOS 3-5) по сравнению с больными, не получавшими подобное лечение. Сообщается, что церебролизин эффективен в лечении широкого спектра нейродегенеративных и органических психических расстройств, рассеянного склероза, ишемической энцефалопатии.

Применение в детском возрасте

У детей применение церебролизина описано многими авторами [46, 47, 48]. В педиатрической практике был показан нормализующий положительный эффект церебролизина у детей [49], в т.ч. коррекция познавательных нарушений и ре-

чевых функций при детском церебральном параличе [50].

Задержка речевого развития, часто сочетающаяся с нарушением психического развития, — тяжелейшее полиэтиологическое состояние детского возраста. Наряду со специфической терапией в лечении широко применяются нейропротективные препараты. К их числу обоснованно и заслуженно относится церебролизин. Безопасность применения церебролизина и его лечебный эффект обосновывают его использование в педиатрии, начиная с рождения [51].

Комбинированную терапию, включающую курс лечения церебролизином, рекомендуют для коррекции поведенческих расстройств и когнитивной дисфункции у детей с легким/умеренным и умеренно тяжелым эндогенным детским аутизмом [52].

Заключение

Результаты многих клинических исследований уже показали, что применение церебролизина является эффективной и безопасной терапией при многих неврологических расстройствах, начиная от инсульта и заканчивая болезнью Альцгеймера. Первичный эффект препарата, как представляется, связан с воздействием церебролизина на определенные зоны и функции гиппокампа. Большое количество исследований доказывает наличие нейропротекторного эффекта у церебролизина, что имеет значение в острый период инсульта и при черепно-мозговой травме. Нейропротекторные свойства церебролизина и способность стимулировать нейрорепаративные процессы определяют эффективность его использования как при острой, так и при хронической патологии нервной системы. Большое количество клинических исследований подтверждают положительный эффект применения церебролизина у пациентов с БА, начиная с исследований Ruther et al. [36] и Rainer et al. [32]. В 2000-2005 гг. Roshchina et al [33], Bae et al. [5] и Ruther et al. [37] подтвердили эти результаты. Интересен пролонгированный эффект церебролизина, который сохраняется на протяжении нескольких месяцев после отмены терапии, что связано не только с улучшением баланса нейромедиаторов или увеличением возбудимости нейронов, но также и с тем, что церебролизин может стимулировать восстановительные процессы и оказывает влияние на процессы нейрогенеза и появления новых нейронов в мозге. Клинические данные использования церебролизина говорят о том, что он может быть использован при лечении других неврологических заболеваний, в том числе сосудистой деменции, черепно-мозговой травмы, органических психических расстройств, старении, ишемической энцефалопатии и другой неврологической патологии.

Литература

1. Akai F., Hiruma S., Sato T., Iwamoto N., Fujimoto M., Ioku M. and Hashimoto S. Neurotrophic factor-like effect of PPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. — *Histol Histopathol.* — 1992. — Vol. 7. — P. 213-21.
2. Alvarez X.A., Cacabelos R., Laredo M., Couceiro V., Sampedro C., Varela M., Corzo L., Fernandez-Novoa L., Vargas M., Alexandre M., Linares C., Granizo E., Muresanu D. and Moessler H. A 24-week, doubleblind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. — *Eur J Neurol.* — 2006. — Vol. 3. — P. 43-54.
3. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Fernandez-Novoa L., Garcia M., Sampedro C., Cagliao A., Cacabelos R. and Windisch M. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. — *J Neural Transm Suppl.* — 2000. — Vol. 59. — P. 281-292.
4. Alvarez X.A., Sampedro C., Perez P., Laredo M., Couceiro V., Hernandez A., Figueroa J., Varela M., Arias D., Corzo L., Zas R., Lombardi V., Fernandez-Novoa L., Pichel V., Cacabelos R., Windisch M., Alexandre M. and Moessler H. Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: an exploratory study. — *Int Clin Psychopharmacol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 271-278.
5. Bae C.Y., Cho C.Y., Cho K., Hoon Oh. B., Choi K.G., Lee H.S., Jung S.P., Kim D.H., Lee S., Choi G.D., Cho H. and Lee H. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease. — *J Am Geriatr Soc.* — 2000. — Vol. 48. — P. 1566-1571.
6. Bayer E. [Therapy with the cerebral hydrolysate cerebrolysin. A practice report]. — *Med Welt.* — 1980. — Vol. 31. — P. 636-637.
7. Bepalova M.A., Kliach K., Maksimova S.P., Chaeva L.S. and Mukhina A.P. [The characteristics of the brain cerebroside, sulfocerebroside and gangliosides in experimental demyelination and cerebrolysin administration]. — *Nerv Sist.* — 1991. — Vol. 30. — P. 64-71.
8. Biesenbach G., Grafinger P., Eichbauer-Sturm G. and Zazgornik J. [Cerebrolysin in treatment of painful diabetic neuropathy]. — *Wien Med Wochenschr.* — 1997. — Vol. 147. — P. 63-66.
9. Digner H.P., Haberkorn U. and Kinscherf R. Apoptosis modulators in the therapy of neurodegenerative diseases. — *Expert Opin Investig Drugs.* — 2000. — Vol. 9. — P. 747-764.
10. Domzal T. and Zaleska B. [Cerebrolysin in treatment of acute ischemic stroke]. — *Neurol Neurochir Pol.* — 1995. — Vol. 29. — P. 325-331.
11. Funke M., Fiehler J., Mewes I., Eiselt M., Rother I. and Windisch M. Dose-dependent effects of Cerebrolysin on EEG and shortterm memory of healthy volunteers during control and hyperventilation induced cerebral ischemia. — *J Neural Transm Suppl.* — 1998. — Vol. 53. — P. 385-398.
12. Gafurov B.G. and Alikulova N.A. [Clinical and pathogenetical peculiarities and treatment policy in ischemic stroke of elderly and old age]. — *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* — 2004. — P. 44-46.
13. Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Korovaitseva G.I., Zharikov G.A., Kalyn Ia. B. and Selezneva N.D. [ApoE genotype and efficacy of neurotrophic and cholinergic therapy in Alzheimer's disease]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova.* — 2005. — Vol. 105. — P. 27-34.
14. Gorbachevskaya N., Bashina V., Gratchev V. and Iznak A. Cerebrolysin therapy in Rett syndrome: clinical and EEG mapping study. — *Brain Dev. 23 Suppl* — 2001. — Vol. 1. — P. 90-93.
15. Grechko A.T. [The neurotropic activity of peptide immunomodulators]. *Eksp Klin Farmakol.* — 1998. — Vol. 61. — P. 14-16.
16. Grundman M., Corey-Bloom J. and Thal L.J. Perspectives in clinical Alzheimer's disease research and the development of Cerebrolysin Review — *Wise Young — Page 19 antedementia drugs.* — *J Neural Transm Suppl.* — 1998. — Vol. 53. — P. 255-275.
17. Gusev E.I., Burd G.S., Gekht A.B., Skvortsova V.I., Bogomolova M.A., Selikhova M.V. and Fidler S.M. [The clinico-neurophysiological study of the effect of cerebrolysin on brain function in the acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S. S. Korsakova.* — 1994. — Vol. 94. — P. 9-13.
18. Haninec P., Dubovy P., Samal F., Houstava L. and Stejskal L. Reinnervation of the rat musculocutaneous nerve stump after its direct reconnection with the C5 spinal cord segment by the nerve graft following avulsion of the ventral spinal roots: a comparison of intrathecal administration of brain-derived neurotrophic factor and Cerebrolysin. — *Exp Brain Res.* — 2004. — Vol. 159. — P. 425-432.
19. Guekht A.B., Pavlov N. And., Gudkov A.A., Belousov D.Yu., Afanasiev E.V., Belousov Y.B., REP'ev, A.P. Clinical and economic analysis of vascular dementia treatment with Cerebrolysin. // *Good clinical practice.* — 2001. — Vol. 1. — P. 58-65.
20. Iakhno N.N., Damulin I.V., Zakharov V.V., Levin O.S. and Elkin M.N. [Experience with using high doses of cerebrolysin in vascular dementia]. — *Ter Arkh.* — 1996. — Vol. 68. — P. 65-69.
21. Ishchenko M.M. and Ostrovskaia O.S. [The effect of combined drug treatment on rheologic properties of the blood in patients with disordered circulatory encephalopathy]. — *Vrach Delo.* — 1990. — P. 58-60.
22. Kofler B., Erhart C., Erhart P. and Harrer G. [The usefulness of event-related negativity in demonstrating the therapeutic effects of nootropic drugs using cerebrolysin as an example]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte — Geb.* — 1990. — Vol. 21. — P. 145-149.
23. Koppi S. and Barolin G.S. [Use of cerebrolysin in the treatment of ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 1998. — Vol. 98. — P. 30-33.
24. Koroleva V.I., Korolev O.S., Mares V., Pastalkova E. and Bures J. Hippocampal damage induced by

- carbon monoxide poisoning and spreading depression is alleviated by chronic treatment with brain derived polypeptides. — *Brain Res.* — 1999. — Vol. 816. — P. 618-627.
25. Ladurner G., Kalvach P. and Moessler H. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. — *J Neural Transm.* — 2005. — Vol. 112. — P. 415-428.
 26. Matula C. and Schoeggel A. Cerebral protection before, during and after neurosurgical procedures. — *Stereotact Funct Neurosurg.* — 2000. — Vol. 75. — P. 142-146.
 27. Molloy D.W. and Standish T.I. Clinical experience with Cerebrolysin. — *J Neural Transm Suppl.* — 2000. — Vol. 59. — P. 293-300.
 28. Muresanu D.F., Rainer M. and Moessler H. Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebocontrolled clinical study with the neurotrophic agent Cerebrolysin. — *J Neural Transm Suppl.* — 2002. — P. 277-285.
 29. Nikolov R. Alzheimer's disease therapy — an update. — *Drug News Perspect.* — 1998. — Vol. 11. — P. 248-255.
 30. Panisset M., Gauthier S., Moessler H. and Windisch M. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. — *J Neural Transm.* — 2002. — Vol. 109. — P. 1089-1104.
 31. Pruszewicz A., Obrebowski A., Woznica B. and Swidzinski P. [Pharmacological possibilities in treatment hypoacusis in children]. — *Otolaryngol Pol.* — 1994. — Vol. 48. — P. 63-66.
 32. Rainer M., Brunnbauer M., Dunky A., Ender F., Goldsteiner H., Holl O., Kotlan P., Paulitsch G., Reiner C., Stossel J., Zachhuber C. and Mossler H. Therapeutic results with Cerebrolysin in the treatment of dementia. — *Wien Med Wochenschr.* — 1997. — Vol. 147. — P. 426-431.
 33. Roshchina I.F., Gavrilova S.I., Zharikov G.A., Kalyln Ia. B., Kolykhalov I.V. and Selezneva N.D. [Neuropsychological evaluation of longterm therapy of Alzheimer's disease using different cerebrolysin dosages]. — *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 2005. — Vol. 105. — P. 52-55.
 34. Roshchina I.F., Kolykhalov I.V., Selezneva N.D., Zharikov G.A., Gerasimov N.P. and Gavrilova S.I. [The influence of cerebrolysin on the efficiency of subsequent therapy with amiridine++ in Alzheimer's disease patients [neuropsychological investigation]]. — *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 1999. — Vol. 99. — P. 43-46.
 35. Ruether E., Husmann R., Kinzler E., Diabl E., Klingler D., Spatt J., Ritter R., Schmidt R., Taneri Z., Winterer W., Koper D., Kasper S., Rainer M. and Moessler H. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* — 2001. — Vol. 16. — P. 253-263.
 36. Ruther E., Ritter R., Apecechea M., Freytag S. and Windisch M. Efficacy of the peptidergic nootropic drug cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer type [SDAT]. — *Pharmacopsychiatry.* — 1994. — Vol. 27. — P. 32-40.
 37. Ruther E., Ritter R., Apecechea M., Freytag S., Gmeinbauer R. and Windisch M. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type [DAT] 6 months after termination of Cerebrolysin therapy. — *J Neural Transm.* — 2000 — Vol. 107. — P. 815-829.
 38. Shprach V.V., Suvorova I.A. Efficacy of prolonged therapy of vascular dementia // *Clinical medicine.* — 2011. — Vol. 89, № 5. — P. 57-60.
 39. Sidorenko E.I., Guseva M.R., Dubovskaia L.A. and Lobanova I.V. [Cerebrolysin in the treatment of partial optic atrophy in children]. — *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 1995. — Vol. 95. — P. 51-54.
 40. Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Gubskii L.V., Shamalov N.A., Tikhonova I.V. and Smychkov A.S. [A randomized, doubleblind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 2004. — P. 51-55.
 41. Sotnikova N.Y., Gromova O.A. and Novicova E.A. Dual effect of cerebrolysin in children with attention deficit syndrome with hyperactivity: neuroprotection and immunomodulation. — *Russ J Immunol.* — 2002. — Vol. 7. — P. 357-364.
 42. Vereshchagin N.V., Nekrasova E.M., Lebedeva N.V., Suslina Z.A., Solov'ev O.I., Piradov M.A. and Altunina M.N. [Mild forms of multiinfarct dementia: effectiveness of cerebrolysin]. — *Sov Med.* — 1991. — P. 6-8.
 43. Vereshchagin N.V., Suslina Z.A., Timerbaeva S.L., Kashina E.M., Gnezditskii V.V., Maksimova M., Rebrova O. and Smirnova I.N. [Treatment and prevention of cognitive dysfunction in patients with arterial hypertension and atherosclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled trial of cerebrolysin]. — *Ter Arkh.* — 2001. — Vol. 73. — P. 22-27.
 44. Windisch M. Approach towards an integrative drug treatment of Alzheimer's disease. — *J Neural Transm Suppl.* — 2005. — Vol. 59. — P. 301-313.
 45. Wong G.K., Zhu X.L. and Poon W.S. Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: result of a cohort study. — *Acta Neurochir Suppl.* — 2005. — Vol. 95. — P. 59-60.
 46. Ogorodova I.I., T.A. Dubrovskaya, V.I. Zagorodnev. — Correction of speech disorders in children on an outpatient basis. — *Consilium Medicum No.* — 2014. — P. 9.
 47. Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu., Rummyantsev M.V., Hyperactivity with attention deficit: risk factors, age dynamics, peculiarities of diagnostics // *Defectology.* — 2003 — № 6.
 48. Petrukhin A.S. and O.A. Pylaeva in the scientific article «Prospects of using the drug Cerebrolysin in neurology and in clinical practice of the pediatric neurologist» [Russian journal of child neurology. — 2012. — Vol. VII. — P. 3.
 49. Sotnikova N.Yu., Gromova O.A., Novikova E.A. Dual effect of Cerebrolysin in children with attention deficit disorder and hyperactivity: neuroprotection and immunomodulation // *Russian journal of immunology.* — 2002. — Vol. 4. — P. 357-364.

50. Batyshev T.T., Bykova O.V., Glazkov V.S., Platonov A.N. Pharmacological treatment of cognitive disorders in children with cerebral palsy — «Cerebrolysin» in pediatric neurological practice // Scientific practical journal «pediatric and adolescent neurology». — 2013. — Vol.1. — P. 61-70.
51. Delyagin V.M. speech Delay in children. — RMJ. — 2013. — Vol. 24. — P. 1174.
52. Bashina, V.M., Diagnosis of childhood autism in chronobiological aspect // Journal of neurology and psychiatry. — 2010. — Vol. 4. — P. 16-24.
53. Gauthier S., Proano J.V., Jia J. et al. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials // Dement Geriatr Cogn Disord. — 2015. — Vol. 39. — P. 332-347.
54. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., Guekht A. et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial // Stroke.- 2016.- Vol. 47. — P. 151-159.
55. Chen N., Yang M., Guo J. et al. Cerebrolysin for vascular dementia // Cochrane Database Syst Rev. — 2013. — Vol. 1. — P. CD008900.
56. Hutter-Paier B., Fruhwirth M., Grygar E. and Windisch M. (1996). Cerebrolysin protects neurons from ischemia-induced loss of microtubule-associated protein 2. J Neural Transm Suppl. 47:276.
57. Chukanova E.I., COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY CEREBROLYSIN in patients with chronic brain ischemia. Pharmacoeconomic aspects. Article in Journal - scientific article. Tom: 9 Nomer: 1 Year: 2011 Pages: 32-37.
58. Ruether E., Alvarez X.A., Rainer M. and Moessler H. (2002). Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a double-blind, placebo-controlled study with the neurotrophic agent Cerebrolysin. J Neural Transm Suppl. 265-75.
59. Plosker G.L., Adis, a Wolters Kluwer Business, Auckland, New Zealand; Gauthier S., CEREBROLYSIN. A REVIEW OF ITS USE IN DEMENTIA, McGill Center for Studies in Aging, Montreal, Quebec, Canada.
60. Hecht A.B., Pavlov N. And., Gudkov A.A., Belousov D.Yu., Afanasiev E.V., Belousov Y.B., REP'ev, A.P. Clinical and economic analysis of vascular dementia treatment with Cerebrolysin. // Good clinical practice, № 1, 2011, pp. 58-65.
61. Panteleyeva G.P., Krylov E.S., Artyukh V.V., Wild T.I., Demeneva A.A. Cere as a means of optimizing the pharmacotherapy of endogenous depression. Psychotherapy, 2008. № 4-6. — S. 70-84.

Сведения об авторах

Букреева Наталья Дмитриевна — руководитель научно-организационного отдела ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ. E-mail:ndbukreeva@yandex.ru

Ракитянская Елизавета Александровна — старший научный сотрудник отделения научных проблем организации судебно-психиатрических служб научно-организационного отдела ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, кандидат медицинских наук. E-mail:earakityanskaya@yandex.ru

Нейротропный подход к лечению мультиинфарктной деменции с применением холина альфосцерата

Alberto Muratorio¹, Ubaldo Bonuccelli¹, Angelo Nuti¹, Noe Bavpistini², Stefano Passero², Vittoria Caruso², Barbara Batani², Alberto Baroni³, Federico Mayer³, Tiziana Sorbi³, Attilio Franciosi⁴, Gianni Moro⁴, Luciano Agostini⁵, Massimo Piccirilli⁵, Diana Scatozza⁶

¹ Istituto di Clinica Neurologica, Università di Pisa, Ospedale S. Chiara, Pisa

² Istituto di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Università di Siena, Siena

³ Centro di Geriatria Fraticini, I.N.R.C.A., Firenze

⁴ Servizio di Neurologia, Ospedale Civile di Arzignano, Vicenza

⁵ Clinica Neurologica, Università di Perugia, Perugia

⁶ Direzione Medico Scientifica, Italfarmaco S.p.A., Milano, Italy

Резюме. Было проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование с целью сравнительной оценки эффективности и переносимости холина альфосцерата (L-а-глицерилфосфорилхолина) и цитиколина (ЦДФ-холина), используемых в дозе 1 г/сут внутримышечно, у 112 пациентов с мультиинфарктной деменцией легкой или средней степени тяжести. После 90-дневного периода лечения пациенты находились под наблюдением в течение еще 90 дней без проведения терапии для контроля продолжительности сохранения результатов. Всего 97 пациентов завершили период лечения, из них 73 завершили период наблюдения. Восемнадцать пациентов выбыло из исследования вследствие несоблюдения режима и схемы терапии, а 21 выбывший пациент не находился под наблюдением ни в одном из центров. До начала исследования пациенты находились под наблюдением 2 недели, в течение которых были отменены все другие препараты, которые могли повлиять на результат исследования.

Контроль клинической эффективности осуществлялся путем сравнения результатов в начале исследования, через 30 дней, в конце лечения и в конце периода наблюдения по следующим психометрическим тестам: шкале клинической гериатрической оценки компании «Сандоз» (Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) Rating Scale), шкале оценки деменции Блесседа (Blessed Dementia Scale, BDS), шкале Блесседа для оценки информации, памяти и концентрации (Blessed Information, Memory, Concentration test, BIMC), шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS), шкале быстрой оценки степени нарушения трудоспособности 2 (Rapid Disability Rating Scale 2, RDRS-2), шкале беглости речи (Word Fluency Test, WFT), жетонному тесту (Token test)*, а также простому копированию рисунков (Simple Drawing Copy, SDC). У пациентов, получавших холина альфосцерат, в конце лечения отмечалось значительное улучшение когнитивных и поведенческих функций, а также способности к самообслуживанию по сравнению с исходными значениями. Это улучшение также было очевидным и в конце периода наблюдения. Сравнение клинических результатов терапии холина альфосцератом и цитиколином показывает, что согласно оценкам по BDS, WMS, RDRS-2u SDC, выполненным по окончании терапии, а также согласно оценкам по BDS, WMS, SCAGu Token test, выполненным по окончании периода наблюдения, более эффективной была терапия холина альфосцератом, нежели цитиколином.

Ключевые слова: сосудистая деменция, мультиинфарктная деменция, нейропротективное действие, когнитивная функция, холин, ацетилхолин, холина альфосцерат.

A neurotropic approach to the treatment of multi-infarct dementia using l-a-glycerylphosphorylcholine

Alberto Muratorio¹, Ubaldo Bonuccelli¹, Angelo Nuti¹, Noe Bavpistini², Stefano Passero², Vittoria Caruso², Barbara Batani², Alberto Baroni³, Federico Mayer³, Tiziana Sorbi³, Attilio Franciosi⁴, Gianni Moro⁴, Luciano Agostini⁵, Massimo Piccirilli⁵, Diana Scatozza⁶

¹ Istituto di Clinica Neurologica, Università di Pisa, Ospedale S. Chiara, Pisa

² Istituto di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Università di Siena, Siena

³ Centro di Geriatria Fraticini, I.N.R.C.A., Firenze

⁴ Servizio di Neurologia, Ospedale Civile di Arzignano, Vicenza

⁵ Clinica Neurologica, Università di Perugia, Perugia

⁶ Direzione Medico Scientifica, Italfarmaco S.p.A., Milano, Italy

Summary. A multicenter, unblinded, randomized, controlled clinical trial was conducted to evaluate the efficacy and tolerability of L-aglycerylphosphorylcholine (L-a-GPC) 1 gm/day IM compared with that of cytidine diphosphocholine (CDP-choline) 1 gm/day IM in 112 patients with mild to moderate multi-infarct dementia.

* Жетонный тест (the Token Test) был разработан для количественной оценки нарушений понимания речи пациентами с дисфазией.

A 90-day treatment period with the test drug was followed by a 90-day follow-up period without treatment to observe how long the results obtained with treatment could be maintained. A total of 97 patients completed the treatment period; of these, 73 completed the follow-up period. Eighteen patients did not complete the study because of poor compliance, and 21 patients at one center were not followed up. Treatments were started after a 2-week washout period during which other drugs that could affect cognitive function were withdrawn. Clinical efficacy was evaluated by comparing the results at baseline, after 30 days, at the end of treatment, and at the end of the follow-up period on the following psychometric tests: the Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) Rating Scale, the Blessed Dementia Scale, the Blessed Information, Memory, Concentration test, the Wechsler Memory Scale (WMS), the Rapid Disability Rating Scale 2 (RDRS 2), the Word Fluency test, the Token test, and the Simple Drawing Copy (SDC). The patients receiving L-a-GPC showed a significant improvement of cognitive functions, behaviour, and personality at the end of the treatment, compared with baseline values. This improvement was still apparent at the end of the follow-up period. A comparison of the results obtained with L-a-GPC and CDP-choline shows that the performance of the patients treated with L-a-GPC was significantly better than that of the CDP-choline group on the Blessed Dementia Scale, WMS, RDRS 2, and SDC at the end of treatment and on the Blessed Dementia Scale, WMS, SCAG, and Token test at the end of the follow-up period.

Key words: vascular dementia, multi-infarct dementia, neuroprotective action, cognitive function, choline, acetylcholine, choline alfofserat

Процесс старения мозга характеризуется целым рядом расстройств, затрагивающих локальный метаболизм, региональное кровоснабжение и доступность нейротрансмиттеров, которые приводят к прогрессирующей деградации процессов формирования памяти. Это «физиологическая» психическая деградация, которая может быть компенсирована или может усугубляться другими патологическими процессами, такими как болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Мультиинфарктная деменция (МИД), составляющая 20 % от общего числа всех деменций [2], характеризуется множественными инфарктами, различными по степени и локализации. Диагноз может быть поставлен на основании клинических данных и диагностических исследований [2, 3]. Клинический подход к тактике ведения сосудистых деменций и МИД заключается в предотвращении процесса дальнейшего повреждения мозговой ткани путем контроля известных факторов риска, таких как агрегация тромбоцитов и образование тромбов, высокое артериальное давление, диабет и нарушение уровня липидов в крови [2].

Исследования, проведенные у пациентов с болезнью Альцгеймера или МИД, показали, что когнитивные нарушения связаны с ослаблением работы холинергической системы [4], а именно потерей холинергических нейронов и уменьшением выработки нейротрансмиттера ацетилхолина [5, 6]. Кроме того, была установлена прямая положительная корреляция между наличием холина и концентрацией ацетилхолина в головном мозге [7, 8].

Экспериментальное наблюдение, проводимое в условиях пониженного холинергического синтеза и повышенного нейронного запроса, в котором нейроны повышают свою способность захватывать экзогенный холин [9, 10], показывает, что системное введение предшественника холина противодействует биохимическим нарушениям в холинергической системе и тем самым улучшает когнитивную функцию.

Холина альфосцерат* является производным фос-фатидилхолина, который увеличивает синтез и высвобождение ацетилхолина как *in vitro* [11], так и *in vivo* [12] в экспериментах на животных, а также предотвращает скополамин-индуцированный холинергический дефицит и амнезию у молодых и старых крыс [1]. Аналогичные результаты были получены у здоровых волонтеров, у которых повторное пероральное введение холина альфосцерата (1200 мг в день в течение 10 дней) предотвращало появление амнестического дефицита, вызываемого скополамином [13].

Цель нашего исследования заключалась в сравнении результатов 3-месячного лечения холина альфосцератом и цитиколином при оценке когнитивных и поведенческих функций у пациентов с легкой и средней степенью тяжести МИД, а также в наблюдении длительности сохранения этих эффектов в течение 3-месячного периода при отсутствии терапии.

Пациенты и методы

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 50 до 80 лет. Диагноз МИД ставился при наличии двух или более параметров: деменция, диагностированная при клиническом обследовании, оценке по шкале деменции Блесседа (Blessed Dementia Scale, BDS) и других скрининговых обследованиях когнитивных функций; патологические изменения, выявляемые при нейропсихологических тестах, например по шкале памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS); и патологические отклонения, выявляемые при помощи нейрорадиологических методов обследования, например, при наличии одного или нескольких очагов низкой плотности, подтверждаемых с помощью компьютерной томографии, или одного или нескольких очагов инфар-

* Холина альфосцерат производится компанией Италфармако (Милан, Италия), зарегистрирован в России под торговым названием ГЛИАТИЛИН.

кта в белом веществе, подтверждаемых с помощью магнитно-резонансной томографии, в соответствии с критериями Loeb [14]. Критерии исключения были следующими: оценка по модифицированной шкале ишемии Natchinski от 5 до 10 баллов [15]; 12—24 балла по краткой шкале оценки психического статуса [16], оценка по шкале депрессии Гамильтона менее 22 [17]; 3—5-я стадии по шкале ухудшения общего состояния Reisberg [18]. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентов не включали в исследование, если они имели первичные дегенеративные неврологические заболевания; деменцию вследствие инфекционных, воспалительных, метаболических или эндокринных заболеваний; болезнь Паркинсона, психические заболевания, перенесенный в анамнезе инсульт в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию; опухолевые и травматические поражения головного мозга. Также исключили алкоголизм или злоупотребление наркотиками; предыдущее лечение нейролептиками, антидепрессантами, ноотропными препаратами или метилдопой, резерпином или клофелином.

В течение 3 месяцев лечения, а также 3 месяцев последующего наблюдения допускалось применение сопутствующей терапии низкими дозами транквилизаторов, если она применялась ранее на протяжении более 3 месяцев, а также антиагрегантов и антагонистов кальция.

Дизайн исследования

В данном открытом контролируемом рандомизированном клиническом исследовании приняли участие пять клинических или университетских центров. За две недели до начала исследования были получены истории болезни всех пациентов, и каждый пациент прошел нейропсихологическую оценку, а также клинические и неврологические обследования. Биохимический скрининг включал стандартные лабораторные анализы крови и мочи. В течение этого 2-недельного периода был отменен прием любых препаратов, которые могли как-либо повлиять на результат исследования.

Пациенты, которые соответствовали критериям включения, были рандомизированы в две группы терапии: холина альфосцерата или цитиколина в дозе 1 г/сут внутримышечно. Период лечения продолжался 90 дней, после чего пациенты находились под последующим динамическим наблюдением в течение 90 дней без приема препаратов.

Параметры оценки

Клиническую эффективность терапии определяли с помощью следующих шкал и нейропсихологических тестов: шкалы деменции Блесседа, шкалы Блесседа для оценки информации, памяти и концентрации (Blessed Information, Memory, Concentration test, BIMC) [19]; шкалы клинической гериатрической оценки компа-

нии Сандоз (Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) Rating Scale) [20]; шкалы памяти Векслера [21]; шкалы беглости речи (Word Fluency Test, WFT) [22]; жетонного теста (Token test) [23]; простого копирования рисунков (Simple Drawing Copy, SDC) [24]; шкалы быстрой оценки степени нарушения трудоспособности 2 (Rapid Disability Rating Scale 2, RDRS-2) [25].

Клиническую переносимость оценивали путем регистрации неблагоприятных эффектов, которые имели место во время лечения. Биологическую переносимость оценивали с помощью ряда лабораторных исследований, в том числе общего анализа крови, липидного профиля, уровня гликемии, электролитов, исследования функции печени и почек и полного анализа мочи, которые выполнялись перед исследованием и в конце периода лечения. Основные показатели состояния организма, такие как систолическое и диастолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений, измерялись на каждом медицинском осмотре.

Статистический анализ

Для оценки эффективности переменных был использован дисперсионный анализ по плану с расщепленными делянками. Для выполнения множественных сравнений в пределах одной терапевтической группы и между группами использовалась дисперсия суммарной погрешности.

Результаты

Из 112 пациентов, включенных в исследование, 97 завершили период лечения, из них 73 завершили период последующего наблюдения. Пятнадцать пациентов выбыли в первом периоде исследования и три — во время периода последующего наблюдения, в основном вследствие плохого соблюдения режима терапии; 21 пациент в одном из центров не завершил период последующего наблюдения вследствие организационных проблем.

Из 97 пациентов (63 мужчины и 34 женщины), которые завершили период лечения, 48 получали холина альфосцерат и 49 — цитиколин. Эти две группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Тяжесть заболевания была одинаковой в обеих группах пациентов, как это было оценено по психометрическим тестам, проводимым перед включением пациентов в исследование (табл. 2). Среди 73 пациентов (48 мужчин и 25 женщин), которые завершили период последующего наблюдения, 36 были из терапевтической группы, принимавшей холина альфосцерат, и 37 — из группы цитиколина.

Период терапии

В табл. 3 приведены средние значения (\pm стандартное отклонение (CO)) результатов обследований пациентов, завершивших период терапии. В начале исследования результаты обследований

пациентов, рандомизированных в терапевтические группы, одна из которых принимала холина альфосцерат, а другая — цитиколин, были похожими. По завершении периода терапии анализ, проведенный внутри каждой из групп, показал, что у пациентов, получавших холина альфосцерат, значительно улучшились по сравнению с исходными значениями оценки по BDS и BIMC ($P < 0,01$), WMS ($P < 0,01$), RDRS-2 ($P < 0,01$), WFT ($P < 0,01$), Token test ($P < 0,01$), SCAG ($P < 0,01$) и SDC ($P < 0,05$). После первого месяца терапии улучшение было отмечено по BDS, WMS, Token test ($P < 0,01$), а также по BIMC ($P < 0,05$). При терапии цитиколином также наблюдали улучшение, но изменения коснулись только результатов по WFT, которые значительно отличались от исходных ($P < 0,01$) после первого месяца терапии. Сравнение между группами показало, что улучшение у пациентов, получавших холина альфосцерат, по BDS ($P < 0,01$), WMS ($P < 0,01$), RDRS-2 ($P < 0,05$) и SDC ($P < 0,05$) было значительно больше, чем в группе цитиколина. После первого месяца терапии значительное улучшение между терапевтическими группами отмечено только по WMS ($P < 0,01$) (рис. 1) и BDS ($P < 0,05$) (рис. 2).

При этом у пациентов в обеих группах не отмечалось никаких побочных реакций или изменений лабораторных показателей.

Период последующего наблюдения

Результаты исследований 73 пациентов, завершивших период последующего наблюдения, представлены в табл. 4. По окончании периода последующего наблюдения результаты обследования 36 пациентов в терапевтической группе, получавшей холина альфосцерат, ничем не отличались

от результатов, полученных в конце периода терапии, и по-прежнему значительно отличались от исходных значений ($P < 0,01$) BDS, BIMC, SCAG, WMS, WFT, Token test и RDRS-2 ($P < 0,05$). Спустя 90 дней после прекращения терапии у 37 пациентов в терапевтической группе, получавшей цитиколин, оценка в баллах по всем тестам, кроме теста беглости речи, была ниже, чем в конце периода терапии ($P < 0,05$). Сравнение, проведенное между группами, показало, что в группе холина альфосцерата лечение было значительно эффективнее, чем в группе цитиколина, по WMS ($P < 0,01$) (рис. 3), BDS ($P < 0,01$) (рис. 4), SCAG ($P < 0,05$) и Token test ($P < 0,05$).

Обсуждение и заключение

Мультиинфарктная деменция — это синдром, который в первую очередь обусловлен фокальным или генерализованным (мультифокальным) снижением кровоснабжения нескольких областей головного мозга, что приводит к местной гипоксии или аноксии (ишемическому инфаркту) с последующими неврологическими нарушениями [26]. Все эти вместе взятые факторы составляют нейропатологическую основу прогрессирующего ухудшения умственной деятельности, поведения и личности, что выражается клинически как деменция [27].

Многочисленные исследования, проведенные с целью установления критериев правильной постановки диагноза МИД, показали, что исход клинико-диагностического и психометрического тестирования коррелирует с биохимическими и инструментальными данными [14]. Надежность психометрических тестов делает необходимым их применение при оценке терапевтической эф-

Таблица 1. Характеристики пациентов в начале исследования

Характеристика	Холина альфосцерат	Цитиколин
Количество пациентов	57	55
Пол		
Мужчины	39	38
Женщины	18	17
Возраст (лет), среднее значение \pm CO	68,6 \pm 6,5	68,5 \pm 6,3
Рост (см), среднее значение \pm CO	166,5 \pm 6,9	166,6 \pm 7,3
Вес (кг), среднее значение \pm CO	67,8 \pm 8,2	68,6 \pm 8,8
Сопутствующие заболевания		
Сердечно-сосудистые	24	15
Респираторные	0	4
Желудочно-кишечные	4	0
Кожные	0	1
Опорно-двигательной системы	2	6
Эндокринологические	2	1
Почек	2	1
Метаболические расстройства	2	3

Шкала	Холина альфосцерат	Цитиколин
Модифицированная шкала ишемии Hachinski	7,79 ± 1,38	7,51 ± 1,47
Шкала депрессии Гамильтона	9,82 ± 4,74	9,07 ± 4,52
Краткая шкала оценки психического статуса	19,59 ± 2,89	19,85 ± 3,15
Оценка ухудшения общего состояния Reisberg	3,65 ± 0,66	3,45 ± 0,68

Шкала	Препарат	Исходное значение	Через 30 дней	По окончании терапии
BDS	Холина альфосцерат	7,13 ± 4,98	6,22 ± 4,53 ^a	5,78 ± 4,43 ^a
	Цитиколин	6,31 ± 3,99	6,43 ± 4,16 ^b	6,62 ± 4,70 ^b
BIMC	Холина альфосцерат	26,61 ± 5,88	27,73 ± 6,54 ^r	28,38 ± 7,06 ^a
	Цитиколин	28,05 ± 5,57	28,60 ± 6,01	28,99 ± 6,42
SCAG	Холина альфосцерат	43,44 ± 13,65	42,30 ± 11,98	39,98 ± 12,12 ^a
	Цитиколин	43,08 ± 14,41	42,22 ± 13,10	41,65 ± 13,95
WMS	Холина альфосцерат	72,00 ± 10,38	81,00 ± 13,65 ^a	83,80 ± 14,24 ^a
	Цитиколин	71,54 ± 11,60	74,09 ± 13,21 ^b	74,54 ± 14,19 ^b
RDRS-2	Холина альфосцерат	27,91 ± 5,51	27,36 ± 5,18	26,64 ± 4,55 ^a
	Цитиколин	26,14 ± 5,28	25,67 ± 5,01	26,04 ± 5,49 ^b
WFT	Холина альфосцерат	7,56 ± 6,63	8,39 ± 7,08	9,58 ± 7,94 ^a
	Цитиколин	7,93 ± 5,52	9,64 ± 6,86 ^a	9,71 ± 7,65 ^a
Token test	Холина альфосцерат	25,69 ± 5,78	27,08 ± 5,49 ^a	27,57 ± 5,24 ^a
	Цитиколин	26,57 ± 5,64	27,38 ± 5,67	27,30 ± 5,43
SDC	Холина альфосцерат	11,42 ± 5,29	11,67 ± 5,17	12,55 ± 5,28 ^r
	Цитиколин	12,39 ± 4,61	12,93 ± 4,78	12,34 ± 4,74 ^b

Примечания: здесь и в табл. 4: ^a — P < 0,01 по сравнению с исходными значениями; ^b — P < 0,05 между группами; ^c — P < 0,01 между группами; ^r — P < 0,05 по сравнению с исходными значениями.

Шкала	Препарат	Исходное значение	По окончании терапии	Период наблюдения
BDS	Холина альфосцерат	6,45 ± 5,29	5,09 ± 4,35 ^a	5,27 ± 4,59 ^a
	Цитиколин	5,62 ± 4,14	5,88 ± 4,89 ^b	5,94 ± 5,55 ^b
BIMC	Холина альфосцерат	27,25 ± 5,95	28,75 ± 7,20 ^r	29,28 ± 7,1 ^a
	Цитиколин	27,82 ± 5,94	29,01 ± 6,88	28,35 ± 7,1 ^b
SCAG	Холина альфосцерат	40,00 ± 12,59	36,86 ± 11,12 ^a	37,03 ± 12,56 ^a
	Цитиколин	40,57 ± 13,56	38,89 ± 13,08	41,00 ± 14,92 ^b
WMS	Холина альфосцерат	72,43 ± 10,64	84,14 ± 14,71 ^a	82,64 ± 15,52 ^a
	Цитиколин	71,54 ± 11,60	74,54 ± 14,19 ^b	73,59 ± 15,76 ^b
RDRS-2	Холина альфосцерат	27,00 ± 5,52	26,08 ± 4,20 ^r	26,17 ± 4,89 ^r
	Цитиколин	26,67 ± 5,56	25,54 ± 5,83	26,27 ± 6,52
WFT	Холина альфосцерат	7,36 ± 5,41	9,24 ± 6,96 ^a	9,24 ± 6,97 ^a
	Цитиколин	7,67 ± 5,85	9,51 ± 7,88 ^r	9,46 ± 8,38 ^r
Token test	Холина альфосцерат	25,17 ± 6,19	27,30 ± 5,47 ^a	27,05 ± 5,64 ^a
	Цитиколин	25,37 ± 5,81	26,26 ± 5,75	25,35 ± 6,48 ^b
SDC	Холина альфосцерат	9,67 ± 4,44	11,33 ± 4,81 ^a	10,45 ± 4,89
	Цитиколин	10,71 ± 3,50	10,65 ± 3,81 ^b	10,46 ± 4,05

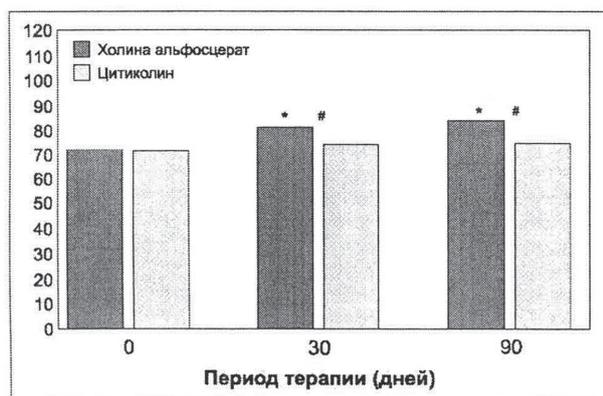


Рис. 1. Общая оценка по шкале памяти Векслера у пациентов, получавших холина альфосцерат и цитиколин. Множественные сравнения в процессе терапии (* — $P < 0,01$) и между терапевтическими группами (# — $P < 0,01$)

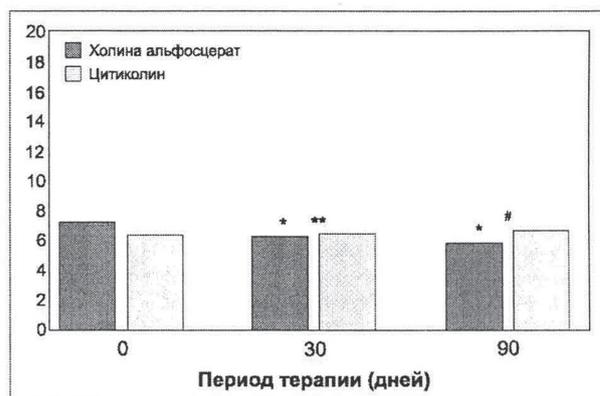


Рис. 2. Общая оценка по шкале оценки деменции Блесседа у пациентов, получавших холина альфосцерат и цитиколин. Множественные сравнения в процессе терапии по сравнению с исходными значениями (* — $P < 0,01$) и между терапевтическими группами (** — $P < 0,05$; # — $P < 0,01$)

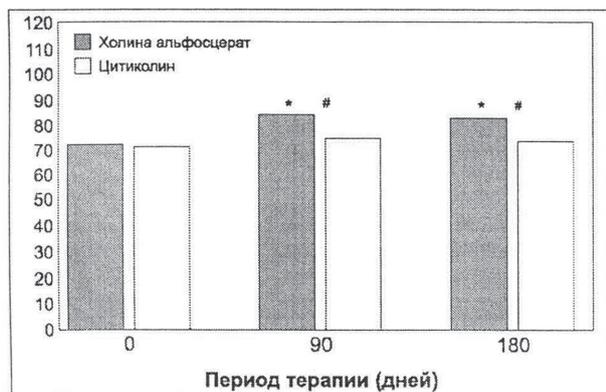


Рис. 3. Общая оценка по шкале памяти Векслера в процессе терапии и в период последующего наблюдения по сравнению с исходными значениями (* — $P < 0,01$) и между терапевтическими группами (# — $P < 0,01$)

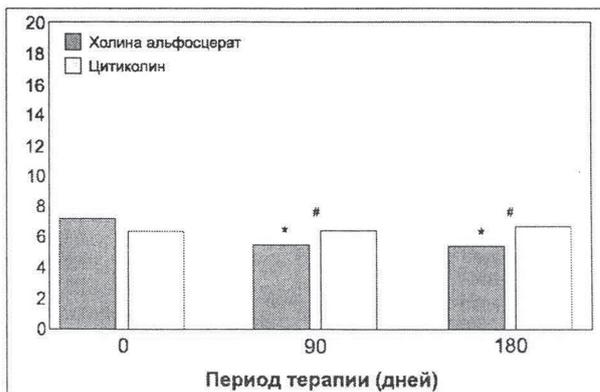


Рис. 4. Общая оценка по шкале оценки деменции Блесседа у пациентов в процессе терапии и последующего периода наблюдения по сравнению с исходными значениями (* — $P < 0,01$) и между терапевтическими группами (# — $P < 0,01$)

фективности фармакологических препаратов, при условии, что использовался набор тестов, разработанный с целью выявления различных аспектов деменции [28].

Наше исследование было проведено с целью выявить влияние 3-месячной терапии холина альфосцератом на когнитивную и поведенческую симптоматику у пациентов, страдающих МИД легкой и средней степени тяжести, а также отследить длительность сохранения клинических результатов. Мы сравнили результаты терапии холина альфосцератом и цитиколином; холина альфосцерат является широко изученным препаратом, применяемым в лечении деменции [29, 31]. Результаты, полученные в этом исследовании, показывают, что прием холина альфосцерата в дозе 1 г/сут в течение 90 дней оказывает положительное влияние на память, когнитивные и поведенческие функции, оцениваемые по BDS, BIMS, SCAG,

WMS и RDRS-2, а также на афазию и апраксию, оцениваемые с помощью WFT, Token test и SDC.

Исследование определило, что лечение холина альфосцератом было значительно эффективнее, чем терапия цитиколином, который существенно не улучшал любой из исследуемых параметров, за исключением афазии. Результаты, полученные при применении холина альфосцерата, подтверждают выводы, сделанные в экспериментальных исследованиях [1, 11, 32, 33], и указывают на возможную клиническую значимость способности холина альфосцерата повышать уровень нейромедиатора ацетилхолина в головном мозге [12] и улучшать холинергическую передачу [34]. Кроме того, положительное влияние на психические функции и поведение, выявленное в нашем исследовании, было отмечено и в других клинических исследованиях, которые показали, что терапия холина альфосцератом улучшает память, ког-

нитивные и поведенческие функции и практику у пациентов с сосудистыми или первичными сенильными церебральными нарушениями [35, 37].

Улучшение когнитивных и поведенческих показателей у пациентов, получавших в нашем исследовании холина альфосцерат, сохранялось по истечении 3-месячного периода последующего наблюдения. Эти результаты заслуживают внимания, учитывая, что естественный ход сосудистой деменции приводит к прогрессирующей потере когнитивных функций и нарушению социальных навыков [26]. Abbati и соавт. [38] также наблюдали длительный эффект холина альфосцерата по сравнению с оксирацетамом у пациентов, страдавших органическим сенильным церебральным синдромом и принимавших лечение холи-

на альфосцератом или оксирацетамом в той же дозе (1 г/сут) на протяжении такого же периода (12 недель).

Экспериментальные исследования [39, 40] показали, что холина альфосцерат обладает нейропротекторной активностью в отношении нервных структур, участвующих в процессе формирования памяти и запоминания информации, а также центральных областей головного мозга, регулирующих поведение и эмоции. Эту гипотезу о возможном нейропротекторном эффекте холина альфосцерата следует проверить в будущих долгосрочных клинических исследованиях.

Перевод с англ. О. Фролова

Литература

1. Govoni S., Battaini F., Lopez C.M. et al. Effetto anti-amnesico di alfa-glicerilfosforilcolina: partecipazione di neuroni colinergici e non colinergici // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 59-66.
2. Loeb C. Vascular dementia // *Dementia.* 1990; 1:175-184.
3. Loeb C. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia // *Eur. Neurol.* 1988; 28: 87-92.
4. Carlsson A. Brain neurotransmitters in ageing and dementia: Similar changes across diagnostic dementia groups // *Gerontology.* 1987; 33: 159-167.
5. De Feudis F.V. Central cholinergic system, cholinergic drugs and Alzheimer's disease. An overview // *Drugs Today.* 1988; 24: 473-490.
6. Wesnes K., Simpson P., Kidd A. An investigation of the range of cognitive impairments induced by scopolamine 0.6 mg s.c. // *Hum. Psychopharmacol.* 1988; 3: 27-41.
7. Cohen E.L., Wurtmann R.J. Brain acetyl choline increase after systemic choline administration // *Life Sci.* 1975; 16:1095-1102.
8. Schmidt D.E., Wecker L. Central nervous system effects of choline administration evidence for temporal dependence // *Neuro-pharmacology.* 1981; 20: 535-539.
9. Wecker L., Schmidt D.E. Central cholinergic function in the rat relationship to choline administration // *Life Sci.* 1979; 25: 375-384.
10. Wecker L., Goldberg A.M. // *International symposium on cholinergic mechanisms.* — New York: Plenum Press, 1981.
11. Missale C., Sigala S., Rizzonelli P., Spano P.F. Trasmissione colinergica nel ratto dopo trattamento acuto e cronico con a-GFC // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 23-26.
12. Imperato A., Zocchi A., Angelucci L. Studio «in vivo» degli effetti e del meccanismo d'azione di colina alfoscerato sulla trasmissione colinergica striatale ed ippocampale // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 15-22.
13. Canal N., Franceschi M., De Moliner P., Castiglioni C. Effetti di colina alfoscerato nella prevenzione delle amnesie indotte da scopolamina e benzodiazepina // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 75-78.
14. Loeb C., Gandolfo C. Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia // *Stroke.* 1983; 14: 399-401.
15. Hachinski V.C., Lassen H.A., Marschal J. Multi-infarct dementia, a cause of mental deterioration in the elderly // *Lancet.* 1974; 2: 207-209.
16. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini Mental State // *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12:189-198.
17. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1960; 23: 56-62.
18. Reisberg B., Ferris S.H., De Leon M.J. et al. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia // *Am. J. Psychiatry.* 1982; 139:1136-1139.
19. Blessed G., Tomlinson B.E., Roth M. The association between quantitative measures of dementia and senile changes in the cerebral grey matter of elderly subjects // *Br. J. Psychiatry.* 1968; 114: 797-811.
20. Venn R.D. The Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) Scale // *Gerontology.* 1983; 29: 185-198.
21. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use // *J. Psychol.* 1945; 19: 87-95.
22. Barbizet J., Duizabo J., Flavigny R. Role des lobes Frontaux dans le langage. Un etude neuropsychologique experimentale // *Rev. Neurol.* 1975; 131: 525-544.
23. De Renzi E., Vignolo L.A. The Token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasia // *Brain.* 1962; 85: 665-678.
24. Arrigoni C., De Rossi E. Constructional apraxia and hemispheric locus of lesion // *Cortex.* 1964; 1: 170-197.
25. Linn M.W., Linn B.S. The Rapid Disability Rating Scale-2 // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1982; 30:378-382.
26. Scheinberg P. Dementia due to vascular disease. A multifactorial disorder // *Stroke.* 1988; 19:1291-1299.
27. Diagnosis and treatment of old age dementias // Ban T.A., Lehmann H.E. (eds). *Modern problems*

- in pharmacopsychiatry.* — Vol. 23. — Basel: Karger, 1989. — 1-20.
29. Spinnler H., Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici // *Ital. J. Neurol. Sci.* 1987; 6 (Suppl. 8): 8-20.
 30. Moglia A., Arrigo A., Bono G. et al. Citicolina in patients with chronic cerebrovascular disease (CCVD): Quantitative EEG study// *Curr. Ther. Res.* 1984; 36: 309-313.
 31. Motta L., Fichera G., Tiralosi G. et al. La citicolina nel trattamento delle cerebrovasculopatie croniche // *G. Gerontol.* 1984; 32: 753-754.
 32. Cucinotta D., Romagnoli S., Godoli G. et al. Comparison of sulfomucopolysaccharides and cytidine diphosphocholine in the treatment of multi-infarct dementia// *Curr. Ther. Res.* 1988; 43:12-20.
 33. Canonico P.L., Nicoletti F., Scapagnini U. Effetti neurochimici e comportamentali di α -GFC (colina alfoscerato)//*Basi Raz. Ter.* 1990; 20 (Suppl. 1): 53.
 34. Drago F., D'Agata V., Nardo L. et al. Effetti comportamentali di α -GFC in modelli di interazione farmacologica//*Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 67-70.
 35. Schettini G., Florio T., Ventura C. et al. Effetto del trattamento prolungato con α -GFC (colina alfoscerato) sull'apprendimento, sulla memoria e sulla trasduzione del segnale recettoriale in animali giovani e invecchiati // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 27-34.
 36. Frattola L., Piolti R., Bassi S. et al. Multicenter clinical comparison of the effects of choline alfoscerate and cytidine di-phosphocholine in the treatment of multi-infarct dementia // *Curr. Ther. Res.* 1991; 49: 683-693.
 37. Di Perri R., Coppola G., Ambrosio L.A. et al. A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of a -glycerylphosphorylcholine versus cytidine diphosphocholine in patients with vascular dementia // *J. Int. Med. Res.* 1991; 19: 330-341.
 38. Bassi S., Albizzati M.G., Piolti R., Frattola L. Esperienza clinica con colina alfoscerato in pazienti affetti da demenza degenerativa primaria e multinfartuale // *Gnosis.* 1990; 5: 55-62.
 39. Abbati C., Rondi G., Rosola R. et al. Nootropic therapy of cerebral aging//*Adv. Ther.* 1991; 8: 251-276.
 40. Amenta F., Bronzetti E., Mancini M. et al. Invecchiamento del sistema colinergico ippocampale. Effetti del trattamento con colina alfoscerato // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 35-40.
 41. Vega J.A., Del Valle M., Amenta F. Aspetti immunocitochimici del sistema nervoso centrale nella senescenza: sensibilita al trattamento con colina alfoscerato // *Basi Raz. Ter.* 1991; 21 (Suppl. 2): 47-54.

Как лечить наркологического больного с двойным диагнозом?

Егоров А.Ю.^{1,2,3}, Шагиахметов Ф.Ш.⁴

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова Российской академии наук, Лаборатория нейрофизиологии и патологии поведения, г. Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, Кафедра психиатрии и наркологии,
³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра психиатрии и наркологии, 191015, г. Санкт-Петербург

⁴НИИ наркологии, филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 119002, г. Москва, Малый Могильцевский пер., 3

Резюме: Злоупотребление алкоголем и алкогольная зависимость часто сочетаются с аффективными, тревожными расстройствами и шизофренией. Наличие двойного диагноза ухудшает прогноз у пациентов. Тем не менее, коморбидные пациенты редко получают комплексную терапию, направленную на оба заболевания одновременно. В работе приводится обзор информации по лечению пациентов с двойным диагнозом, а также рассматриваются вопросы конвергенции общих нейробиологических механизмов на моноаминергических нейронах ствола головного мозга. В частности, актуализируется роль динорфин/каппа-опиоидной системы в качестве универсального модулятора активности мезокортиколимбической дофаминергической системы, играющей, как известно, ключевую роль в патогенезе большинства психических расстройств и химических аддикций. Интерес к каппа-опиоидной системе связан с тем, что эндогенный опиоидный нейропептид динорфин, играет роль мощного эндогенного депрессанта моноаминергической (дофамин, норадреналин и серотонин) и глутаматергической нейротрансмиссии в коре головного мозга и подкорковых лимбических структурах. Это определяет стратегическую роль данного подтипа опиоидных рецепторов в регуляции настроения, эмоционально-волевой сферы, когнитивных функций, восприятия и контроле побуждений. Большинство антагонистов каппа-опиоидных рецепторов (КОР) пока не доступны в широкой клинической практике и находится на различных фазах клинических исследований для лечения терапевтически резистентной депрессии, биполярного аффективного расстройства, диссоциативных расстройств и химических зависимостей. Тем не менее, недавно в РФ и Европейском союзе, для лечения алкогольной зависимости, был зарегистрирован налмефен — опиоидный антагонист с преимущественным сродством к КОР. В данной связи, обсуждается возможная клиническая польза налмефена в терапии сложных коморбидных пациентов, в качестве психофармакологического агента, несущего терапевтический потенциал, не ограничивающийся наркологическими заболеваниями. У коморбидных больных шизофрений доказана обоснованность и необходимость одновременной комбинированной терапии антипсихотиками и препаратами, используемыми для лечения алкоголизма (в том числе блокаторов опиоидных рецепторов).

Ключевые слова: Налмефен, налтрексон, опиоидный антагонист, злоупотребление алкоголем, аддикция, зависимость, алкоголизм, коморбидный, психические расстройства, депрессия, ПТСР, тревога, диссоциативный, шизофрения, лечение, каппа-опиоидный рецептор, КОР, динорфин.

How to treat addicted patient with comorbid psychiatric diagnosis?

Egorov A.Y. Shagiahmetov F.Sh.

Summary: Alcohol use disorders often co-occur with affective disorders, anxiety disorders and schizophrenia. The presence of dual diagnosis worsens the prognosis in patients. However comorbid patients rarely receive specialized treatment that addresses both conditions. This paper reviews currently available treatment options for patients with dual diagnosis, as well as addresses the issues of common neurobiological mechanisms converging on monoaminergic neurons originating from the brain stem. Particular emphasis is made on the updated role for dynorphin / kappa-opioid (KOP) receptor system modulation of the mesocorticolimbic dopaminergic circuitry — a neuronal hub playing a major role in the pathology of the majority of mental disorders and chemical addictions. The interest to the kappa-opioid system is caused by the role of endogenous opioid neuropeptide dynorphin being one of the most powerful endogenous depressants of monoaminergic (dopamine, norepinephrine, and serotonin) and glutamatergic neurotransmission in the cerebral cortex and subcortical limbic structures. This designates the strategic role for the kappa-subtype opioid receptor in regulation of mood, emotions, motivation, cognitive performance, perception and impulse control. Most of the KOP-antagonists are still being under clinical development and are not yet routinely available to clinicians. These agents are being developed for the treatment-resistant depression, bipolar, dissociative disorders and addictions. However, recently nalmefene — a new treatment for alcohol addiction, has been approved in Europe and Russia. Nalmefene is an opioid receptor antagonist with the preferential affinity to the KOP receptor. As

this psychopharmacological agent carries therapeutic potential beyond substance abuse and addiction, possible clinical benefits of nalmefene in the treatment of complex comorbid patients are discussed. In comorbid schizophrenia patients the validity and necessity of the simultaneous therapy with antipsychotics and drugs used for the treatment of alcoholism (including opiate antagonist receptor blockers) were proved.

Key words: Nalmefene, naltrexone, opioid antagonist, alcohol use disorders, addiction, alcoholism, comorbid, mental disorders, depression, PTSD, anxiety, dissociative, schizophrenia, treatment, kappa opioid receptor, KOR, dynorphin.

Проблема коморбидности алкоголизма и психических расстройств представляет особую актуальность для клинической психиатрии и наркологии в РФ. Как показывают отечественные исследования, коморбидная психическая патология недостаточно диагностируется специалистами наркологической службы. Видимо поэтому доля врачей-наркологов, направивших в психиатрический стационар коморбидных психотических пациентов, составляет лишь 0,5%, в то время как на долю врачей скорой помощи и психиатров амбулаторной сети эта доля составляет 48,1% и 51,4% соответственно [1]. Нераспознавание коморбидной психической патологии у наркологических пациентов ведет к тому, что они не получают адекватной терапии, что в результате приводит к худшему прогнозу. Между тем, как пишет Ю.Б. Можгинский [2], в частности, аффективные расстройства у больных наркоманией и алкоголизмом, особенно с высокопрогредиентным течением, тяжелыми абстиненциями и быстрой социальной дезадаптацией, проявляются уже с детского возраста. То, что пациенты с «двойным диагнозом» имеют тяжелые формы зависимости, недостаточную эффективность лечения подчеркивают многие авторы [3].

Давно известно, что у больных алкоголизмом значительно чаще, чем в популяции, встречаются другие психические расстройства; среди них наиболее часто — СДВГ в детстве, аффективные расстройства, химическая зависимость. Авторы обращают внимание на то, что коморбидность алкоголизма и других психических расстройств чаще встречается у мужчин, чем у женщин, представителей европеоидной расы, по сравнению с другими, у молодых, неженатых, а также имеющих низкие доходы и образовательный уровень [4]. Вместе с тем, как было недавно показано, наличие сопутствующих тревожных и аффективных расстройств нивелирует гендерные различия в формировании и течении алкогольной зависимости [5].

Согласно современным исследованиям, такие психические расстройства как паническое расстройство, социальная фобия, агорафобия, депрессия и биполярное расстройство, наиболее часто коморбидны злоупотреблению алкоголем либо провоцируют его [6]. В свою очередь, алкогольная зависимость связана с повышенным риском возникновения аффективных расстройств (в 3 раза выше, чем в популяции); при этом риск депрессии возрастает в 4 раза, биполярного расстройства — более чем в 6 раз; риск тревожных расстройств возрастает более чем в 2 раза, а генерализованного тревожного расстройства (ГТР) — бо-

лее чем в 4 раза, панического расстройства — в 2 раза, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) — более чем в 2 раза [7].

По данным НИЦ наркологии, среди больных алкоголизмом, наркоманиями и токсикоманиями, пятая часть (20%) обнаруживает процессуальные эндогенные психические заболевания. По их же данным, среди больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом около одной трети (30%) злоупотребляют различными ПАВ [8].

Коморбидность алкоголизма с аффективными расстройствами

Депрессия при алкоголизме была описана Е. Блейлером еще в 1920 году [9] под названием «алкогольная меланхолия». В настоящее время можно выделить два основных исторически сложившихся направления исследований депрессий при алкоголизме:

- 1) У больных алкоголизмом еще до его развития имеются депрессивные нарушения, а после формирования заболевания они усиливаются;
- 2) Депрессивные нарушения расцениваются как «нажитые», появляющиеся уже после формирования алкоголизма.

Первичные депрессии в большинстве случаев предшествуют развитию алкоголизма. Они встречаются в среднем у 7-12% больных алкогольной зависимостью 15-20% женщин и у 5% мужчин. Развитие их связано с первичной психической патологией, а алкоголизм уже формируется на их фоне вторично. Вторичные депрессии являются следствием хронической алкогольной интоксикации и встречаются у 40-60% больных хроническим алкоголизмом. Отмечено, что наличие злоупотребления алкоголем в анамнезе более чем в 4 раза повышает вероятность развития у больного депрессивного эпизода. Чаще депрессия является компонентом основных синдромов алкоголизма (алкогольного абстинентного синдрома, патологического влечения к алкоголю и алкогольной деградации личности), значительно реже — синдромально обособленной. Такие депрессии отличаются полиморфизмом и типовой неоднородностью аффекта, а по степени выраженности относятся к субдепрессиям и во многом отвечают критериям дистимии. В отличие от эндогенной депрессии для них нехарактерны витальность и циркадный ритм [10]. Согласно данным финских авторов, 25% пациентов с большой депрессией страдает расстройствами, связанными с потреблением алкоголя [11].

Н.А. Бохан с коллегами [3] подчеркивают, что вторичные эмоциональные нарушения формируются на фоне алкоголизма, как правило, на его развернутых этапах. Они включают как синдромологически обособленные состояния (главным образом депрессии, мало отличающиеся от эндогенных и требующие соответствующей антидепрессивной терапии), так и состояния, которые входят в структуру основных синдромов алкоголизма в качестве довольно полиморфных расстройств.

По мнению О.Ф. Ерышева [12], аффективные расстройства при алкоголизме отличаются полиморфизмом и изменчивостью. Пониженное настроение, раздражительность, дисфория и апатия часто сочетаются с другими психопатологическими расстройствами. Аффективные нарушения могут включаться в рамки сложных синдромов: астено-депрессивного, тревожно-ипохондрического и других. Отличительной особенностью этих расстройств авторы считают наличие во всех вариантах аффективных нарушений проявлений тревоги.

Имеются определенные гендерные особенности депрессий при аддиктивных расстройствах. Так депрессивные расстройства у молодых женщин, страдающих алкоголизмом и наркоманией начиная с пубертатного возраста, имеют определенные различия в сравнении с депрессиями у мужчин. У девушек больше тревожных, соматических компонентов. У них наблюдается усиленный контроль поведения, они более восприимчивы к мнению сверстников по поводу своей сексуальной, полоролевой функции. Более того, у девушек депрессии диагностируются чаще, чем у юношей, у них больше тяжелых депрессивных состояний [2].

Подходы к терапии. Говоря о терапевтических стратегиях у больных аффективного и тревожно-депрессивного спектра и депрессией, в частности, следует учитывать факт, что степень, с которой симптомы аффективного расстройства могут быть вторичными по отношению к алкогольной зависимости или вызваны ею, имеет большое значение при лечении коморбидных пациентов. Известно, что первичное большое депрессивное расстройство — это длительно текущее хроническое состояние, в то время, как депрессивные синдромы, связанные с употреблением психоактивных веществ, могут исчезнуть, либо значительно регрессировать в течение дней и недель отказа от алкоголя. У этих пациентов депрессивная симптоматика может регрессировать после детоксикации и эффективного лечения алкогольной зависимости. С другой стороны, у больных с коморбидными независимыми аффективными и аддиктивными расстройствами требуется комбинированное лечение.

Еще в 90-е годы XX века проводились исследования эффективности антидепрессантов у коморбидных пациентов. J. Mason с коллегами [13] провели двойное слепое рандомизированное исследование с трициклическим антидепрессантом дезипрамином в течение 6 месяцев на 71 пациенте с

алкогольной зависимостью, из которых 28 имели коморбидное аффективное расстройство (39,4%). В результате применения дезипрамина отмечалось снижение депрессивной симптоматики и снижение потребления алкоголя. J.R. Cornelius с коллегами [14] провели исследование, в котором пациенты с коморбидностью получали флуоксетин либо плацебо в течение 12 недель. Группа флуоксетина показала значительное улучшение симптоматики и снижение количества потребляемого алкоголя по сравнению с контрольной группой.

Тем не менее, сегодня в мире в отношении прямого антикрейвингового действия антидепрессантов, и СИОЗС в том числе, доминирует точка зрения, высказанная K. Mann [15]: данные исследований антидепрессантов при алкогольной зависимости отличаются определенной противоречивостью, однако эти препараты могут косвенно улучшить исход, воздействуя на депрессию, а не собственно на питьевое поведение. Вместе с тем данные исследований фармакотерапии антидепрессантами в том числе и СИОЗС свидетельствуют об их пользе в терапии депрессии, даже если пациенты продолжают алкоголизироваться [16]. Об этом же говорят и результаты 9 клинических исследований сочетания терапии антидепрессантами с психосоциальными мероприятиями у пациентов с большим депрессивным расстройством и алкоголизмом, которые показали снижение симптомов депрессии независимо от типа антидепрессанта [17]. Можно согласиться с выводами мета-анализа, где делается вывод, что фармакотерапия антидепрессантами дает умеренный эффект у пациентов с сочетанием депрессии и химической зависимости.

Сегодня становится очевидным, что у коморбидных больных показана не монотерапия антидепрессантами, а ее сочетание с препаратами, непосредственно направленными на аддикцию [18]. Из препаратов, доказавших свою эффективность при алкоголизме, акампросат и налтрексон использовались для лечения коморбидной наркологической патологии. В одном из исследований присоединение акампросата к эсциталопраму у 23 больных с большим депрессивным расстройством и алкоголизмом не отличалось от плацебо [17]. В другой работе было показано, что эффект акампросата эквивалентен как у депрессивных пациентов, так и без нее. Авторы пишут, что необходимо систематически выявлять депрессию у пациентов с алкогольной зависимостью и осуществлять лечение алкогольной зависимости в качестве первого шага, потому что достижение ремиссии при алкоголизме часто приводит к ремиссии депрессивного расстройства [19].

Из препаратов других групп имеется исследование пациентов алкоголизмом с большим депрессивным расстройством, лечившихся эсциталопрамом и мемантином, которое показало, что оба препарата являются полезными адьювантными средствами для терапии данных коморбидных расстройств. Мемантин оказался столь же эффективен в воздействии на алкоголизацию как эсци-

талопрам и продемонстрировал позитивные сдвиги в настроении и снижении пьянства [20].

Биполярное аффективное расстройство (БАР) особенно часто сочетается со злоупотреблением ПАВ, из которых алкоголь занимает первое место [21]. Согласно данным литературы, у 36-57,8% пациентов с БАР I типа в течение жизни встречается злоупотребление или зависимость от алкоголя. У больных БАР II типа коморбидность с алкоголизмом отмечается несколько реже: в 22-38,9% [22, 23, 24].

Имеются различия в клинике БАР в зависимости от времени начала алкоголизма — до или после начала БАР. Группа пациентов, где алкоголизм предшествовал БАР, была старше по возрасту, у них быстрее возникали продолжительные ремиссии. В группе, где алкоголизм формировался на фоне имеющегося БАР, отмечались более частые аффективные фазы и обострение алкоголизма, т.е. течение было более злокачественным [25]. В целом пациенты с БАР и алкоголизмом обнаруживают меньшую приверженность терапии, больше симптомов депрессии, больше смешанных эпизодов, более высокий риск суицида, более высокий уровень регоспитализаций [26]. Как показало белорусское исследование А.А. Александрова [27], наркологическая помощь слабо оказывается данной группе пациентов: на учете в наркологическом диспансере состоят лишь 13,3%, и только 30% из них когда-либо госпитализировались, а количество госпитализаций на одного человека составляет $1,1 \pm 2,4$.

Подходы к терапии. Предпринимались разные попытки лечения коморбидных (БАР+алкоголизм) пациентов. Так 12-недельная терапия кветиапином 115 амбулаторных пациентов с БАР I или II типа с коморбидным злоупотреблением или зависимостью от алкоголя привело к уменьшению депрессии при отсутствии влияния на характер употребления алкоголя [28]. В обзоре JM Azorin с коллегами [29] приводятся данные об эффективности нормотимиков в лечении коморбидных биполярных больных: вальпроат в нескольких исследованиях продемонстрировал свою эффективность в плане снижения чрезмерного потребления алкоголя у биполярных пациентов, а также для предотвращения рецидива. Так, в частности, в результате 24-недельной терапии вальпроатом 59 пациентов с БАР I и алкоголизмом достоверно сократилось число дней алкоголизации, по сравнению с плацебо-контролем [30]. Авторы обзора высказывают предположение, что топирамат также заслуживает исследования у биполярных больных с сопутствующим алкоголизмом, поскольку, как было показано ранее, он улучшает физическое здоровье и качество жизни лиц, зависимых от алкоголя. Об эффективности вальпроата у больных алкоголизмом коморбидным с БАР в плане снижения потребления алкоголя в своем обзоре пишут и НМ Pettinati с коллегами, при этом оговаривалось, что достоверные результаты были получены только в двух исследованиях из шести [31].

Использование антиаддиктивных препаратов показало, что акампросат, у лиц с алкогольной зависимостью и биполярным расстройством, хорошо переносился, не вызвал ухудшения депрессивных или маниакальных симптомов и показал определенные положительные результаты после двух недель окончания клинического исследования [32]. Налтрексон у этой категории больных значительно снижал количество дней пьянства, влечение к спиртному (крейвинг), нормализовал уровень ферментов печени, вызывал сравнимые с плацебо побочные эффекты, но при этом отмечалась лишь тенденция к снижению показателей депрессии и отсутствие влияния на маниакальное состояние [33].

Коморбидность алкоголизма с тревожными расстройствами

На взаимосвязь тревоги и потребления алкоголя исследователи давно обратили внимание. Двадцать лет назад L. Baving и H. Olbrich, [34] писали, что употребление алкоголя может быть попыткой самолечения симптомов тревоги. Кроме того тревога и злоупотребление алкоголем независимо друг от друга могут быть следствием иной причины, возможно, генетического фактора. Тревога может быть следствием токсического действия при злоупотреблении алкоголем или проявлением синдрома отмены. И наконец, тревога может возникнуть в результате нарушения когнитивных процессов в связи со злоупотреблением алкоголем или синдрома отмены.

Алкоголизм и тревожные расстройства находятся в реципрокном причинно-следственном взаимодействии, когда тревожные расстройства приводят к формированию алкогольной зависимости и наоборот [35]. У пациентов с зависимостью от алкоголя с коморбидными тревожными расстройствами наблюдается более тяжелое протекание синдрома отмены [36]. В свою очередь, уровень тревоги существенно выше во время синдрома отмены у пациентов с коморбидным алкоголизмом и тревожными расстройствами [37, 38].

Следует отметить, что депрессия и тревожные расстройства, а также их сочетание могут быть предикторами первых проявлений алкогольной зависимости. У пациентов с зависимостью от алкоголя с коморбидными тревожными расстройствами чаще возникает рецидив в течение первых трех месяцев ремиссии [39], причем это характерно как для стационарных, так и для амбулаторных больных [40]. Двухлетнее катамнестическое исследование показало, что наличие депрессии и/или тревожных расстройств существенно чаще бывает у лиц с частыми рецидивами и продолжающейся алкоголизацией (62% и 67% соответственно) [41]. Тяжелая (отвечающая шести или семи диагностическим критериям), но не умеренная (4,57 критерия) алкогольная зависимость наблюдалась у 95% пациентов с депрессией или тревожным расстройством [41]. И, наоборот, алкогольная зависимость, особенно тяжелая ее форма, всегда яв-

ляется фактором риска неблагоприятного течения депрессии и тревожного расстройства [41].

Нидерландские исследователи выделили факторы риска развития алкоголизма у пациентов с тревожными расстройствами [41]:

- мужской пол,
- семейный анамнез алкоголизма,
- семейный анамнез тревоги / депрессии,
- жажда острых ощущений,
- низкая сознательность,
- одиночество,
- психотравмы в детстве,
- курение,
- незаконное употребление наркотиков.
- раннее начало тревоги / депрессии

Существуют работы, посвященные коморбидности отдельных нозологических форм тревожных расстройств и алкоголизма. Так распространенность в популяции сочетания социальной фобии и алкоголизма в течение жизни составляет 2,4%. Социальная фобия связана с повышенным риском злоупотребления алкоголем и алкоголизма. Чаще (в 79,7% коморбидных случаев) социальная фобия предшествует алкоголизму, однако коморбидный статус не влияет на время начала обоих заболеваний, но положительно коррелирует с тяжестью алкоголизма и злоупотребления алкоголем. Кроме того пациенты с коморбидными алкоголизмом и социальной фобией существенно реже обращаются за помощью и хуже поддаются лечению [42].

Имеются публикации о коморбидности ГТР и алкоголизма. Распространенность сочетания ГТР и зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) в течение жизни составляет 2,04%, а ГТР без зависимости — 2,1%. У коморбидных пациентов чаще встречаются и другие психические расстройства; они реже обращаются за медицинской помощью [43]. Французские исследователи выявили признаки ГТР у 30,7% пациентов, госпитализированных по поводу алкоголизма. Более чем у 90% таких пациентов оно остается нераспознанным [44]. Как и в случае с другими тревожными и аффективными расстройствами, наблюдается ассоциация ГТР с тяжелым пьянством, плохой социальной адаптацией и функционированием, большим риском инвалидности и более частыми госпитализациями [45, 46]. В другом исследовании также показано, что коморбидные пациенты (ГТР+зависимость) оказались более тяжелыми, с худшим прогнозом и качеством жизни, по сравнению с больными без сопутствующего ГТР [47]. Зависимость существенно утяжеляет и хронизирует течение ГТР [48].

При паническом расстройстве риск формирования алкоголизма увеличивается в 3-4 раза [49, 50]. По другим данным, от 1/5 до 1/3 пациентов, страдающих паническим расстройством, в течение жизни злоупотребляют алкоголем [51]. С другой стороны, признаки панического расстройства были выявлены почти у ¼ пациентов с алкоголизмом, причем алкоголизм, как правило, предшествует паническому расстройству и протекает

тяжелее [52]. В другом исследовании говорится, что случаи, когда панические атаки предшествовали алкоголизму, составляют абсолютное большинство (85,5%), по сравнению со случаями, когда алкоголизм формировался раньше панического расстройства (13,4%) или вариантов, когда оба заболевания развиваются в одно время (2,2%) [53]. Клинический опыт показывает, что панические атаки могут провоцироваться или усугубляться при приеме ПАВ или в состоянии абстиненции [54, 55, 56]. F. Cosci с коллегами [57] объясняют коморбидность панического расстройства и алкоголизма следующими причинами: (1) паническое расстройство способствует злоупотреблению алкоголем как способу самолечения, (2) хроническое употребление алкоголя и состояние абстиненции вызывают изменения в нейрохимических системах мозга, которые способствуют возникновению панических атак, и (3) наследственный фактор способствует формированию вышеперечисленного.

О высоких показателях коморбидности ПТСР и расстройств, вызванных употреблением алкоголя и других психоактивных веществ, впервые появились сообщения в исследованиях, связанных с войной. Почти у 75% ветеранов боевых действий с ПТСР на протяжении жизни также отмечались симптомы, позволяющие диагностировать злоупотребление алкоголем или алкогольную зависимость [58]. Опыт афганской войны показал, что, в структуре боевой психической патологии у рядового состава, алкоголизм и наркомания составляли 31,1%, а по данным анонимного анкетирования, алкоголем и наркотиками злоупотребляло 7,5% личного состава [59]. В популяции лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами, показатель распространенности посттравматического стрессового расстройства составляет 8,3% [60]. Современные исследования дают еще более высокие данные коморбидности: среди взрослых лиц (средний возраст 37,5 лет) со злоупотреблением или зависимостью от алкоголя 30—59% отвечают современным критериям ПТСР, причем у женщин этот показатель может достигать 28%, а среди мужчин — 52%. [61]. Чаще всего (62,2% случаев) алкогольная зависимость формируется на фоне ПТСР, в 32,2% случаев, и лишь в 5,6% случаев — предшествует ему [62]. Л. В. Смирнова [63] примерно у четверти обследованных пациентов с ПТСР диагностировала алкогольную зависимость. ПТСР оказывало влияние на клинику алкогольной зависимости.

У пациентов с алкогольной зависимостью коморбидной ПТСР, рецидивы возникают быстрее, чем у некоморбидных алкоголиков или при сочетании алкоголизма с другими психиатрическими диагнозами [64]. Алкоголизм, развившийся на фоне ПТСР, отличается от первичного алкоголизма тесной связью симптоматики с пережитой психотравмой, более высокими темпами прогрессирования, преобладанием психопатологических расстройств над соматовегетативными [65]. Клинико-динамическими особенностями алкогольной зависимости на фоне ПТСР являются:

высокопрогредиентное формирование, постоянная форма злоупотребления алкоголем; высокая толерантность к алкоголю; быстрое возникновение измененных форм алкогольного опьянения с эксплозивностью и брутальностью, выраженные социальные и соматические последствия злоупотребления алкоголем [62].

Вместе с тем существует и альтернативная точка зрения относительно злокачественности алкоголизма и других зависимостей от ПАВ при ПТСР. Известно, что из числа американских военнослужащих, злоупотреблявших во Вьетнаме наркотиками, только 5% сразу по возвращении домой обнаружили себя наркоманами и еще 16% возобновили наркотизацию в дальнейшем. Эти цифры свидетельствуют в пользу ситуационной обусловленности аддиктивных расстройств в боевой обстановке [66]. Е.В. Снедков [67] показал, что аддиктивное поведение в боевой обстановке может расцениваться в качестве одной из разновидностей реактивного состояния, тогда как в патогенезе наркоманий стресс выполняет роль триггера, реализующего конституциональную предрасположенность. О том же говорят и американские данные: для «военной» зависимости была характерна относительно быстрая редукция злоупотребления ПАВ в мирных условиях [68].

Любопытно, что исследования эффективности лечения ПТСР обычно исключают пациентов с сопутствующей алкогольной зависимостью [69] в связи с тем, что алкогольная зависимость будет мешать пациенту воспользоваться возможностью лечения ПТСР [70] или опасений, что лечение ПТСР усугубит алкогольную зависимость [71, 72].

Подходы к терапии. Предпринимались попытки использования разных по своему фармакологическому действию препаратов для терапии пациентов с алкоголизмом и тревожными расстройствами. Так еще в 1994 году были опубликованы результаты 12-ти недельного плацебо-контролируемого исследования использования анксиолитика буспирона (60 мг/сут) на фоне поведенческой терапии, которое показало его эффективность при тревожных расстройствах у больных алкоголизмом [73]. В другой работе говорится, что терапия алкоголизма с коморбидным паническим расстройством дисульфирамом в сочетании с флуоксетином улучшает состояние пациентов на 65% по показателям шкалы глобального функционирования [74]. Имеются указания на эффективность прегабалина у больных алкоголизмом, сочетающимся с ГТР [75].

Монотерапия антидепрессантами у больных с тревожными расстройствами и алкоголизмом дала противоречивые результаты. Имеется описание нескольких клинических случаев успешного использования имипрамина у больных паническим расстройством с алкоголизмом в плане редукции как приступов паники, так и приема алкоголя [76]. В плацебо-контролируемом исследовании, пароксетин снижал показатели тревоги у пациентов с социальной фобией и алкоголизмом, но

почти не влиял на потребление алкоголя [77]. В другом исследовании добавление флувоксамина к КПТ не отличалось от плацебо ни в плане редукции тревоги, ни питьевого поведения [78]. Венлафаксин не превосходил плацебо в плане снижения дней тяжелого пьянства у коморбидных пациентов, проходивших КПТ [145].

Больше разработаны подходы к лечению больных ПТСР с алкоголизмом. Рандомизированное исследование КПТ в сочетании со 150 мг/сут сертралина у коморбидных пациентов продемонстрировало снижение проявлений как ПТСР, так и алкоголизма [79]. 52-недельное исследование пациентов с алкогольной зависимостью и ПТСР показало, что лечение налтрексоном (100 мг/сут) в сочетании с длительной КПТ привело к достоверному уменьшению количества дней алкоголизации [80]. В другом исследовании была показана эффективность лечения алкоголизма у больных ПТСР как дисульфирамом, так и налтрексоном [81]. В плацебо контролируемом исследовании показана эффективность сочетанной терапии налтрексоном с пароксетином или дезимипрамином в терапии 88 коморбидных пациентов с боевым ПТСР [82]. Имеются данные, что топирамат и празозин могут быть эффективны в редукции как проявлений алкоголизма, так и ПТСР [61].

В обзоре М. Sofuoglu с коллегами [83] обсуждаются перспективные направления терапии тревожных расстройств и алкоголизма. К ним авторы относят использование празозина (альфа1-адреноблокатор), гуанфацина (альфа2-адреномиметик), пропранолола (бета-блокатор), антагонистов NMDA рецепторов, таких как мексантин и кетамин, N-ацетилцистеина (препарат нормализующий глутамат в клетках), а также уже используемые для лечения алкоголизма топирамат и акампролат.

Коморбидность алкоголизма с шизофренией

Более одной трети пациентов, страдающих шизофренией, имеет алкогольную зависимость и преобладание алкоголиков среди них в 2,7-4 раза выше, чем в целом в популяции [84, 85, 86, 87]. Исследование, проведенное Московским НИИ психиатрии при изучении контингента больных шизофренией, зарегистрированных в психоневрологических диспансерах г. Москвы, показало, что в 12,2% всех случаев шизофрении отмечается ее сочетание с алкоголизмом [88]. Следует отметить, что эта закономерность не характерна для азиатских стран, в частности Индии, где встречаемость алкоголизма среди больных шизофренией ниже, чем в популяции в целом [89]. Чаще всего такая коморбидность встречается у молодых людей с шизофренией и наследственной отягощенностью алкоголизмом [90]. Американское ретроспективное исследование факторов риска алкоголизации у пациентов с шизофренией показало больший риск ее возникновения у лиц с низким образовательным уровнем, ранее подвергавшихся

насилию и наследственной отягощенностью алкоголизмом [91].

Первые описания коморбидности шизофрении и алкоголизма появились в начале XX века в работах Э. Блейлера, К. Гретера и Э. Крепелина. Так Э. Блейлер настаивал, что алкоголизм при шизофрении встречается достаточно часто, поскольку алкогольные психозы возникают нередко на почве шизофрении, которую они, в свою очередь, потом осложняют [9]. К. Гретер [92] писал, что манифестация шизофрении алкогольным психозом (делирий, галлюциноз, параноид) после его исчезновения проявляется бредом преследования и воздействия, сочетающимися с изменениями личности, свойственными шизофрении. В литературе появился термин «Гретеровская шизофрения», при которой происходит «суммация и интерференция симптоматики», т.е. взаимное усиление общих симптомов (психомоторное возбуждение и галлюцинации) и ослабление противоположных изменений (эмоционально-волевая сфера), которые характерны для этих заболеваний. О смягчении шизофренического дефекта при алкоголизме, которое происходит из-за обилия социальных контактов, характерных для алкоголизма, что препятствуют шизофренической аутизации писал и Е. Крепелин.

Эта точка зрения была оспорена И.В. Стрельчуком [93], который считал, что алкоголизм может лишь временно смягчить симптоматику шизофрении, но последняя настолько утяжеляет течение хронической алкогольной интоксикации, что все заканчивается полной утратой трудоспособности и формированием апатического слабоумия. Позже С.Б. Семичев и Л.А. Соловьев [94] описали два типа взаимоотношений алкоголизма и шизофрении, когда в одном случае алкоголизм смягчает течение шизофрении, в другом — утяжеляет. Смягченному, менее злокачественному течению шизофрении соответствует меньшая степень алкоголизации в анамнезе (бытовое пьянство), реже алкоголизация наблюдается непосредственно перед манифестацией, более экстравертированный преморбидный тип. Утяжеленному, более злокачественному течению шизофрении соответствует более выраженная степень алкоголизации в анамнезе (хронический алкоголизм), алкоголизация чаще наблюдается непосредственно перед манифестацией, которая не всегда сочетается с алкоголизацией в анамнезе, представляя собой вариант дебюта шизофрении, и более интровертированный преморбидный тип.

Эта полемика продолжается до настоящего времени: современными исследователями приводятся данные, что, чем тяжелее психическое расстройство, тем выше уровень злоупотребления ПАВ, в том числе и алкоголем [95]. Имеется и противоположная точка зрения, обоснованная А.Г. Гофманом с коллегами [88]: при сочетании алкоголизма и шизофрении не встречается злокачественная шизофрения, начинающаяся в молодом возрасте, очень редко встречается рекуррентная шизофрения (шизоаффективное рас-

стройство), почти в 2 раза чаще встречается благоприятно протекающая шубообразная шизофрения. Эти данные, учитывая тенденцию к прекращению пьянства при нарастании дефекта, говорят о следующем: алкоголизм сочетается преимущественно с наиболее благоприятно протекающей шизофренией.

Алкогольная зависимость может возникнуть у человека до начала психоза, однако известно и обратное: пациенты, страдающие психозом могут начать использовать алкоголь для нормализации своего состояния (снижения беспокойства и т.д.). Согласно данным S. Batki и коллег [96], психическое заболевание предшествует алкогольной зависимости у 2/3 пациентов. G. Scheller-Gilkey с коллегами [97] обозначили причины употребления алкоголя больными шизофренией: 1) облегчение при помощи алкоголя психотических симптомов: галлюцинаций, тревоги, депрессии и др., 2) снижение побочных эффектов от приема антипсихотиков, 3) компенсация эмоциональных и волевых расстройств.

При шизофрении злоупотребление ПАВ и алкоголизм, в частности, в большей степени положительно коррелируют с выраженностью позитивных симптомов и отрицательно — с выраженностью негативных [98, 99]. Негативные симптомы, в свою очередь, связаны с меньшим потреблением алкоголя и каннабиса, меньшей выраженностью эйфории опьянения и тяги к спиртному [100].

Во время рецидива шизофрении пьянство может приобретать запойный характер и напоминать дипсоманию из-за отсутствия внешней обусловленности для алкогольных эксцессов. Опьянение протекает по дисфорическому, истероидному типу с импульсивными поступками, параноидной настроенностью, нелепым поведением, дурашливостью, иногда ступорозные явления с кататоническими включениями.

Абстинентный синдром ограничен астеническими, апатическими, субдепрессивными и ипохондрическими проявлениями без назойливости, жалоб и просьб. Алкогольная деградация развивается быстро, приобретая черты тупого безразличия к судьбе и к окружающим, опустошенности и пассивности, что ведет к возобновлению алкоголизации при первой возможности и малейшем поводе [101, 102].

Алкоголизм и злоупотребление алкоголем повышает удельный вес депрессии и увеличивает риск суицидов у больных шизофренией [103, 104, 105]. Алкоголь вызывает усиление, обострение и оживление галлюцинаторно-бредовой симптоматики, ускоряет рецидив болезни, учащает госпитализацию больных. При этом психопатологическая симптоматика нередко приобретает атипичный для шизофрении вид — зрительные галлюцинации, делириозные переживания [101, 102]. Социальные последствия у больных с двойным диагнозом также становятся более выраженными: существенно выше правовые ограничения, проблемы с жильем, чаще наблюдаются низкий уровень

занятости, неумение распоряжаться деньгами, разводы и криминогенность [103, 106, 107]. Следует особо отметить, что алкоголизм и шизофрения потенцируют друг друга в плане степени когнитивных расстройств [108], снижают уровень критики к обоим заболеваниям [109]. Злоупотребление алкоголем снижает когнитивное функционирование больных шизофренией за счет ухудшения селективности внимания [110].

Подходы к терапии. Как показывает практика, пациенты с алкогольной зависимостью и шизофренией, как правило, не желают участвовать в лечебных программах и группах самопомощи (например, Анонимные алкоголики), где большинство членов группы не имеют сопутствующих психических расстройств. Это связано с тем, что негативные симптомы в рамках психотических расстройств могут подрывать мотивацию пациентов, а когнитивные симптомы — ухудшить их способность к обучению в рамках психосоциальной помощи. Среди коморбидных пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством фактор потенциально модифицируемого риска — употребление алкоголя — был связан с повышенным бременем медицинской болезни. В силу этого, мероприятия по снижению употребления алкоголя могут играть критически важную роль в снижении общей заболеваемости в данной популяции пациентов [81, 96, 111].

Несмотря на имеющиеся данные, что дисульфирам может способствовать развитию ряда психопатологических симптомов, включающих делирий, депрессию, тревогу, манию и др., в натуралистическом исследовании у пациентов с двойным диагнозом (алкоголизм + шизофрения/ биполярное расстройство/ тревожное расстройство/ расстройство личности) не было ни одного сообщения, что дисульфирам ухудшал психотическую симптоматику. Авторы делают вывод, что дисульфирам может быть полезен в качестве адъювантной терапии к антипсихотикам и антидепрессантам у пациентов с двойным диагнозом [112].

У коморбидных больных шизофренией с успехом применяется налтрексон. В 12-недельном исследовании было показано, что добавление налтрексона к нейрелептикам является эффективным при лечении алкоголизма у больных шизофренией [113]. В ретроспективном исследовании из 72 больных с двойным диагнозом, лечившихся налтрексонем, у 82% из них отмечалось достоверное снижение потребления алкоголя [114]. У больных шизофренией с алкоголизмом налтрексон продемонстрировал существенное снижение числа выпиваемых доз за неделю, в день, дней тяжелого пьянства, а также тяги к алкоголю. У пациентов также отмечалось достоверное снижение показателей Индекса тяжести зависимости, а также баллов по шкале позитивных и негативных симптомов PANSS [115].

Наличие коморбидного психического расстройства является одним из клинических факторов, связанных с увеличением вероятности выписки налтрексона больному алкоголизмом [113].

Мета-анализ исследований показывает, что сочетанное назначение налтрексона и дисульфирама ведет к снижению потребления ПАВ [116]. При этом лица с расстройствами психотического уровня имеют лучший прогноз алкоголизма, если они получают противоалкогольную терапию, по сравнению с плацебо. Явных преимуществ дисульфирама над налтрексонем или их комбинации не было установлено [81].

Таким образом, можно заключить, что комбинированная терапия антипсихотиками и препаратами, используемыми для лечения алкоголизма, оказалась успешной у коморбидных больных шизофренией. В целом же, говоря о терапии коморбидных пациентов, нельзя не согласиться с рекомендациями британского Национального института здравоохранения и клинического мастерства (NICE), которые предлагают одновременно назначать им как средства для лечения психического расстройства, так и для лечения зависимости от ПАВ [117].

Нейробиологические аспекты коморбидности

Современные исследования указывают на вовлеченность одних и тех же моноаминергических структур головного мозга в патогенез большинства психических расстройств на симптоматическом уровне. Это определяет особенность терапевтического подхода в психиатрии, где выбор фармакотерапевтических групп определяется, прежде всего, синдромальной структурой состояния.

Наиболее изученными на сегодняшний день являются восходящие проекции моноаминергических ядер ствола мозга в префронтальную кору, гиппокамп и подкорковые лимбические структуры. Мезокортиколимбическая дофаминергическая система представляет собой один из главных нейронных контуров, задействованных в патогенезе аддиктивных расстройств, аффективных расстройств и шизофрении. Большая часть фармакологических эффектов средств, применяемых для лечения психических расстройств, связана с прямой или непрямой модуляцией активности рецепторов моноаминов. Одним из главных сайтов головного мозга, где реализуются эффекты психотропных средств, является префронтальная кора. С механистической точки зрения, такие параметры психического функционирования, как исполнительные функции, целенаправленность, продуктивность и критические возможности мышления, когнитивный контроль побуждений, способность прогнозировать и планировать будущее, энергетический и гедонический потенциал, мотивация и настроение, зависят от уровня катехоламинов (дофамин и норадреналин) в коре лобной доли. Показано, что эффективность атипичных антипсихотиков в отношении как негативных/когнитивных, так и позитивных симптомов шизофрении, связана, в том числе, с их способностью повышать уровень дофамина и норадре-

налина в префронтальной коре. Аналогичным образом, эффективность антидепрессантов в отношении симптомов дефицита положительных эмоций и когнитивных симптомов депрессии в значительной степени определяется их способностью повышать уровень катехоламинов в коре головного мозга [118, 119].

Поиск иных фармакологических мишеней, позволяющих модулировать уровень моноаминергической трансмиссии в коре головного мозга ведется давно. Динорфин/каппа-опиоидная система представляется на сегодняшний день одной из наиболее перспективных в этом плане. Психотропные эффекты стимуляции каппа-опиоидных рецепторов (КОР) противоположны эффектам стимуляции мю- и дельта-опиоидных рецепторов. Наркотические анальгетики (морфин, фентанил, трамадол и др.) в терапевтических дозах являются селективными агонистами мю-опиоидных рецепторов (МОР) и вызывают эйфорию. В то же время, агонисты КОР вызывают дисфорию, депрессию, тревогу, ангедонию, диссоциативные и психотические симптомы, а также дезорганизацию мышления [120–122]. Животные также воспринимают эффект агонистов КОР как авersive и условно-рефлекторно избегают обстановки, в которой происходило их введение. Кроме того, у животных с экспериментально сформированной зависимостью, введение агонистов КОР приводит к эксацербации угасшего поведения, направленного на поиск алкоголя и наркотиков.

КОР — рецепторы, сопряженные с ингибиторным G-белком, поэтому их активация снижает активность нейронов, на мембране которых они располагаются. КОР располагаются на телах и дендритах дофаминергических нейронов мезокортикального пути и норадренергических нейронов голубого пятна, проецирующихся в префронтальную кору. Кроме того, они локализируются на пресинаптической мембране окончаний моноаминергических и глутаматергических нейронов, снижая высвобождение нейромедиаторов в синаптическую щель и усиливая их обратный захват. Таким образом, эндогенный опиоидный пептид динорфин играет роль эндогенного депрессанта моноаминергической нейротрансмиссии в ЦНС. Релевантность КОР в этиопатогенезе психических расстройств подтверждается рядом генетических исследований у человека. Крупномасштабный анализ 130 генов-кандидатов у пациентов с расстройствами настроения выявил ассоциацию с геном *OPRK1*, кодирующим каппа-опиоидный рецептор [123]. Также была обнаружена ассоциация полиморфизма промотора гена *PDYN*, кодирующего продинорфин с шизофренией [124], а также кокаиновой [125] и алкогольной [126, 127] зависимостью. Полногеномные исследования также выявили ассоциацию генов *OPRK1* и *PDYN* с тяжелым пьянством [128] и алкогольной зависимостью [129].

Интересные данные опубликованы Lindstrom [130], показавшим, что уровень динорфина А в спинномозговой жидкости коррелирует с выра-

женностью психотических симптомов (по краткой оценочной психиатрической шкале, BPRS) и прогнозом у больных шизофренией. Так, высокий уровень динорфина А ассоциировался с неблагоприятным прогнозом шизофрении [130]. Весьма любопытно, что у здоровых добровольцев психотомиметические эффекты галлюциногенного растения *Salvia divinorum*, содержащего сальвинорин А, являющийся селективным агонистом КОР с высокой внутренней активностью (эффективностью агонизма, E_{max}), схожи с эффектами антагониста глутаматных рецепторов фенциклидина (PCP) [122]. Когнитивный дефицит и поведенческие эффекты, вызываемые PCP у животных, являются одной из наиболее релевантных животных моделей шизофрении, применяемых в доклинических исследованиях антипсихотиков. Согласно классификации Национального института по проблемам злоупотребления наркотиками США (NIDA) и сальвинорин А и PCP относятся к группе диссоциативных галлюциногенов («шизомиметиков»), несмотря на очевидное различие в механизме действия [131].

О вовлеченности эндогенной опиоидной системы в патогенез психических расстройств писал еще в 1980-х гг. проф. Ю.Л. Нуллер. Рассматривая эволюционную роль опиоидной системы как универсальной системы анальгезии, он выдвинул гипотезу о том, что один из типов психопатологического реагирования — диссоциация, проявляющаяся в клинической картине как синдром деперсонализации-дереализации и психическая анестезия, может опосредоваться опиоидными нейропептидами [132, 133]. В подтверждение этой гипотезы, Нуллер с коллегами представили пилотное клиническое исследование влияния неселективного опиоидного антагониста налоксона на деперсонализацию у пациентов с тревогой. Более чем у половины пациентов в данном исследовании деперсонализация исчезла, либо значительно уменьшилась [134]. Схожие данные о влиянии другого препарата — модулятора каппа-опиоидной и мю-опиоидной систем — налмефена на выраженность эмоциональной анестезии у ветеранов боевых действий с ПТСР получил Glover [135]. Ю.Л. Нуллер также писал, что деперсонализация резко повышает терапевтическую резистентность тех психических расстройств, в рамках которых она возникает [132, 133]. В данной связи очень интересными представляются результаты клинических исследований II и III фаз опиоидного антагониста ALKS 5461. Фармакодинамический профиль ALKS 5461 очень схож с таковым налмефена. ALKS 5461 является антагонистом КОР и МОР. В двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы у пациентов с недостаточным ответом на СИОЗС(Н) ALKS 5461 присоединяли к терапии неэффективным антидепрессантом. В группе ALKS 5461 снижение балла по шкале депрессии Монтгомери-Осберг (MADRS) на четвертой неделе терапии составило 8,7 балла, а в группе плацебо — 1,8 балла ($p = 0,004$), причем терапевтический эффект отмечался уже к концу первой не-

дели [136]. Селективные антагонисты КОР, такие как CERC-501, исследуемые для аугментации неэффективного антидепрессанта при терапевтически резистентной депрессии, пока достигли только II фазы клинических исследований [137]. В свете приведенных предварительных данных об эффективности сочетанного антагонизма к КОР и МОР в отношении симптомов депрессии, стоит отметить и данные пилотного исследования аналогичного терапевтического подхода у пациентов с опиоидной зависимостью [138]. Было показано, что добавление антагониста КОР к налтрексону (селективный антагонист МОР) почти в 2 раза повышает долю пациентов, удерживающихся в исследовании в течение 12 недель и более чем в 5 раз снижает частоту положительных тестов на присутствие опиатов в моче ($p < 0,05$). Выраженность раздражительности, депрессии, астении и патологического влечения также была значительно ниже в группе пациентов получавших в дополнение к налтрексону КОР-антагонист. Авторы связывают наблюдавшееся повышение эффективности с тем, что протрагированные симптомы опиоидной абстиненции определяются, главным образом, гиперактивацией каппа-опиоидной нейротрансмиссии [138].

Также следует упомянуть, что в небольших открытых клинических исследованиях была показана эффективность агониста КОР пентазоцина в отношении симптомов мании у пациентов с би-

полярным аффективным расстройством (БАР) I типа, что соответствует современным представлениям о каппа-опиоидной системе как противодействующей дофаминергической нейротрансмиссии в структурах ЦНС [139]. Таким образом, КОР представляется перспективной фармакологической мишенью, несущей терапевтический потенциал, не ограничивающийся применением в наркологии [140, 141].

Как было сказано выше, ряд фармакологических агентов с высокой антагонистической активностью в отношении КОР находится на стадиях клинических исследований и пока не доступен в широкой клинической практике. Практически полное отсутствие публикаций о терапевтическом потенциале антагонистов КОР в периодических изданиях для практикующих врачей, связано с тем, что, до недавнего времени, в распоряжении клиницистов практически не было эффективных антагонистов этого подтипа опиоидных рецепторов с приемлемыми фармакокинетическими характеристиками. На сегодняшний день, в РФ и ЕС, для лечения алкогольной зависимости, зарегистрирован препарат налмефена — Селинкро, являющийся антагонистом МОР и частичным агонистом КОР с низкой внутренней активностью (агонистическая эффективность, $E_{max} = 29\%$) (Рис. 1) [142]. Согласно современным представлениям, формирование алкогольной и ряда других зависимостей сопровождается переходом динорфин/каппа-опиоидной системы в состояние гиперреактивности, со сменной ведущего мотива потребления с поиска удовольствия на необходимость купировать аверсивное состояние, возникающее при попытке ограничить употребление (для более подробной информации см. обзор [143]). Кроме того, депрессия дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре и поясной извилине динорфином, может определять импульсивность пациентов и дисфорические состояния, манифестирующие не только в период отмены алкоголя но и в ремиссии. Налмефен проявляет беспрецедентно высокую аффинность в отношении КОР. Его сродство к КОР приблизительно в три раза превосходит сродство к МОР. При этом по способности связываться с МОР налмефен не уступает налтрексону. Проявляя свойства частичного агониста КОР, в условиях повышения уровня продукции динорфина, налмефен конкурирует с ним за рецептор и выступает в роли функционального антагониста [143]. С нейробиологических позиций, наличие у налмефена частичной агонистической активности в отношении КОР, позволяет предполагать у него свойства нормотимика. Таким образом, являясь прямым модулятором мезокортикальной и мезолимбической дофаминергической трансмиссии, за счет преимущественного влияния на КОР, налмефен, как и КОР-антагонисты, находящиеся на стадии клинических исследований, может оказаться эффективным средством преодоления терапевтической резистентности при аффективных нарушениях,

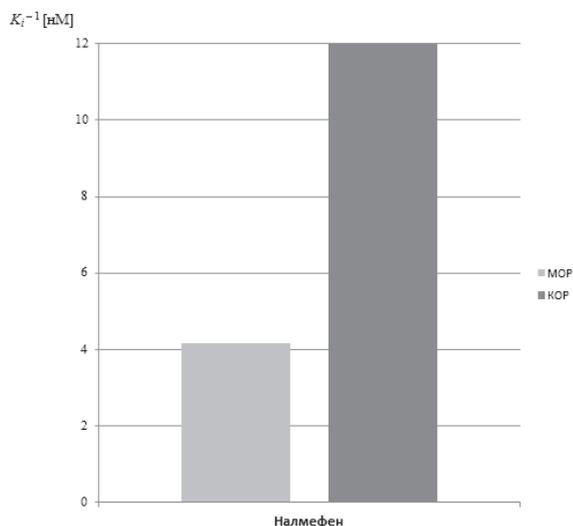


Рис. 1. Аффинность налмефена к клонированным опиоидным рецепторам человека.

МОР — мю-опиоидный рецептор (μ), КОР — каппа-опиоидный рецептор (κ). Рецепторы экспрессировались *in vitro* в культуре яйцеклеток китайского хомячка. $K_i(\text{MOR}) = 0,24$ нМ, $K_i(\text{КОР}) = 0,08$ нМ. В качестве радиолигандов, для определения $K_i(\text{MOR})$ и $K_i(\text{КОР})$ использовались $[^3\text{H}]\text{DAMGO}$ и $[^3\text{H}]\text{U69,593}$, соответственно. Максимальная эффективность агонизма (E_{max}) налмефена в отношении КОР измерялась по активации связывания радиолиганда $[^35\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ и составляла 29% от активности селективного референтного полного агониста КОР $[^3\text{H}]\text{U69,593}$ [142]

особенно у пациентов с сопутствующей психической анестезией и диссоциативными симптомами.

Применение налмефена при алкогольной зависимости предлагается в рамках новой терапевтической парадигмы. Новизна терапевтического подхода состоит, прежде всего, в его целях. Налмефен может применяться не только для достижения полного отказа от алкоголя, но и для снижения его потребления до приемлемого уровня. В последнем случае, для профилактики запоя, минимальным и достаточным является применение препарата лишь в дни приема алкоголя. Гибкий режим дозирования налмефена, при необходимости, допускает и продолжительное ежедневное его применение. Полномасштабные клинические исследования влияния налмефена на коморбидные алкогольной зависимости психические нарушения еще только предстоит провести. Тем не менее, в одно регистрационное клиническое исследование налмефена III фазы (SENSE) включались пациенты с коморбидными аффективными расстройствами (текущими или в анамнезе). Было показано, что к 13 месяцу терапии, в группе налмефена наблюдалось более выраженное улучшение по шкале профиля настроения POMS, чем в группе плацебо. При этом следует помнить, что налмефен применялся в режиме «по потребности», то есть не ежедневно. Тем не менее, ввиду небольшого количества таких пациентов (35 человек) в данном исследовании, выводы об эффективности налмефена в отношении коморбидных аффективных нарушений следует делать с осторожностью [144].

В любом случае, учитывая способность налмефена модулировать эмоциональную сферу, в частности снижать дисфорию, включение его в схему терапии психиатрических пациентов с коморбидной алкогольной зависимостью представляется рациональным. При наличии коморбидного психического заболевания, с целью максимизации эффективности терапии, регулярный ежедневный прием налмефена, на наш взгляд, является обоснованным, даже в условиях психиатрического стационара, исключающих возможность алкоголизации. В последнем случае, рациональность такого подхода продиктована концептуализированной выше ролью КОР в генезе психиатрических синдромов. Учитывая фармакокинетику, нежелатель-

ные лекарственные взаимодействия налмефена с другими препаратами, представляются маловероятными.

Заключение

Динорфин/каппа-опиоидная система, на сегодняшний день, рассматривается в качестве одного из универсальных нейробиологических «интерфейсов», объединяющих патогенетические механизмы химических зависимостей, аффективных и процессуальных расстройств, а также расстройств, обусловленных стрессом. Такая стратегическая вовлеченность данной части эндогенной опиоидной системы в патогенез функциональных психических расстройств определяется высоким уровнем экспрессии каппа-опиоидных рецепторов (КОР) дофаминергическими, норадренергическими и серотонинергическими нейронами корковых и лимбических структур. В соответствии с клиническими данными о том, что активация КОР, в противоположность активации мю-опиоидных рецепторов (МОР), сопровождается развитием дисфории, депрессии, тревоги, диссоциативных расстройств и выраженными нарушениями когнитивных функций, антагонисты этих рецепторов, в клинических исследованиях, демонстрируют терапевтическую эффективность при резистентных формах депрессии и диссоциативных расстройств. Учитывая высокую актуальность КОР в патогенезе как алкогольной зависимости, так и психиатрических заболеваний, модуляторы динорфин/каппа-опиоидной нейротрансмиссии могут рассматриваться в качестве препаратов первого выбора в терапии коморбидных пациентов. Одним из таких препаратов является налмефен (Селинкро — производитель компания Lundbek, Дания), зарегистрированный в РФ и ЕС для лечения алкогольной зависимости. Также можно заключить, что комбинированная терапия антипсихотиками и препаратами, используемыми для лечения алкоголизма, оказалась успешной у коморбидных больных шизофрений. В целом же, говоря о терапии коморбидных пациентов, нельзя не согласиться с рекомендациями британского Национального института здравоохранения и клинического мастерства (NICE), которые предлагают одновременно назначать им как средства для лечения психического расстройства, так и для лечения зависимости от ПАВ [117].

Литература

1. Добровольская А.Е., Софронов А.Г., Пашковский В.Э. Некоторые социально-демографические и клиничко-динамические показатели больных шизофренией,отягощенных злоупотреблением психоактивных веществ. // Наркология. — 2012. №2. — С. 50-53.
2. Можгинский Ю.Б. Антидепрессивный компонент в терапии алкоголизма и наркомании. // Трудный пациент. — 2006.
3. Бохан Н. А., Анкудинова И. Э., Мандель А. И. Коморбидные формы алкоголизма у женщин. — Томск, 2013. — 182 с.
4. Bucholz K.K. Nosology and epidemiology of addictive disorders and their comorbidity. // *Psychiatr Clin North Am.* — 1999. — V. 22(2). — P. 221-240.
5. Федорова С.С. О коморбидности алкоголизма и тревожных расстройств. // Наркология. — 2013 — №7. — С. 92-99.
6. Bouzyk-Szutkiewicz J., Waszkiewicz N., Szulc A. Alcohol and psychiatric disorders. // *Pol Merkur Lekarski.* — 2012. — V. 33(195). — P. 176-181.
7. Klimkiewicz A., Klimkiewicz J., Jakubczyk A., Kieres-Salomoński I., Wojnar M. Comorbidity

- of alcohol dependence with other psychiatric disorders. Part I. Epidemiology of dual diagnosis. // *Psychiatr Pol.* — 2015. — V. 49(2). — P. 265-275.
8. Чирко В.В., Дроздов Э.С. Эндогенные психозы и зависимость от психоактивных веществ // *Руководство по наркологии: в 2 т. / под ред. Н.Н. Иванца.* — М.: Медпрактика. — 2002. — Т.1. — С. 385-407.
 9. Блейлер Э. *Руководство по психиатрии.* — М.: Независимая психиатрическая ассоциация. — 1993. — 573 с.
 10. Кинкулькина М.А., Иванец Н.Н. Депрессии при шизофрении и алкоголизме. Клиника и лечение. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». — 2009. — 216 с.
 11. Melartin T.K., Rytälä H.J., Leskelä U.S., Lestelä-Mielonen P.S., Sokero T.P., Isometsä E.T. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. // *J Clin Psychiatry.* — 2002. — V. 63(2). — P. 126-134.
 12. Ерышев О. Ф. Нозологическая коморбидность в наркологической практике // *Журнал неврологии и психиатрии.* — 2007. Вып. 1. Алкоголизм. — №1. — С. 21—25.
 13. Mason B.J., Kocsis J.H., Ritvo E.C., Cutler R.B. A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. // *JAMA.* — 1996. — V. 13;275(10). — P. 761-767.
 14. Cornelius J.R., Salloum I.M., Ehler J.G., Jarrett P.J., Cornelius M.D., Perel J.M., Thase M.E., Black A. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. // *Arch Gen Psychiatry.* — 1997. V. 54(8). — P. 700-705.
 15. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. // *CNS Drugs.* — 2004. — V. 18(8). — P. 485-504.
 16. Pettinati H.M., Oslin D.W., Kampman K.M., Dundon W.D., Xie H., Gallis T.L., Dackis C.A., O'Brien C.P. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. // *Am J Psychiatry.* — 2010. — V. 167. — P. 668-675.
 17. Witte J., Bentley K., Evins A.E., Clain A.J., Baer L., Pedrelli P., Fava M., Mischoulon D. A randomized, controlled, pilot study of acamprosate added to escitalopram in adults with major depressive disorder and alcohol use disorder. // *J Clin Psychopharmacol.* — 2012. — V. 32(6). — P. 787-796.
 18. Nunes E.V., Levin F.R. Treatment of Co-occurring Depression and Substance Dependence: Using Meta-analysis to Guide Clinical Recommendations. // *Psychiatr Ann.* — 2008. — V. 1;38(11). — n-hpa128505.
 19. Lejoyeux M., Lehert P. Alcohol-use disorders and depression: results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies. // *Alcohol Alcohol.* — 2011. — V. 46(1). — P. 61-67.
 20. Muhonen L.H., Lahti J., Sinclair D., Lönnqvist J., Alho H. Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid major depressive disorder — predictors for the outcomes with memantine and escitalopram medication. // *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy.* — 2008. — V. 3. — P. 20.
 21. Baethge C., Baldessarini R., Khalsa H., Hennen J., Salvatore P., Tohen M. Substance abuse in first-episode bipolar I disorder: indications for early intervention. // *American Journal of Psychiatry.* — 2005. — V. 162. — P. 1008-1010.
 22. Chengappa K., Gershon L., Kupfer D. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. // *Bipolar Disorders.* — 2000. — V.2. — P. 191-195.
 23. McElroy S., Altshuler L., Suppes T., Keck P, Fry M., Denicoff K., Nolen W., Kupka R., Leverich G., Ro-chussen J., Rush J., Post R. Axis I Psychiatric Comorbidity and Its Relationship to Historical Illness Variables in 288 Patients With Bipolar Disorder. // *American Journal of Psychiatry.* — 2001. — V. 158. — P. 420-426.
 24. Regier D., Farmer M., Rae D., Locke B., Keith S., Judd L., Goodwin F. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. // *Journal of the American Medical Association.* — 1990. — V. 264. — P. 2511-2518.
 25. Strakowski S.M., DelBello M.P., Fleck D.E., Adler C.M., Anthenelli R.M., Keck P.E. Jr, Arnold L.M., Amicone J. Effects of co-occurring alcohol abuse on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. // *Arch Gen Psychiatry.* — 2005. — V. 62(8). — P. 851-858.
 26. Cerullo M.A., Strakowski S.M. The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. // *Subst Abuse Treat Prev Policy.* — 2007. — V.1;2. — P. 29.
 27. Александров А.А. Биполярное аффективное расстройство: диагностика, клиника, течение, бремя болезни. // *Медицинские новости.* — 2007. — № 12.
 28. Brown E.S., Garza M., Carmody T.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. // *J Clin Psychiatry.* — 2008. — V. 69(5). — P. 701-705.
 29. Azorin J.M., Bowden C.L., Garay R.P., Perugi G., Vieta E., Young A.H. Possible new ways in the pharmacological treatment of bipolar disorder and comorbid alcoholism. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010 Mar 24;6:37-46.
 30. Salloum I.M., Cornelius J.R., Daley D.C., Kirisci L., Himmelhoch J.M., Thase M.E. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. // *Arch Gen Psychiatry.* — 2005. — V. 62. — P. 37-45.
 31. Pettinati H.M., O'Brien C.P., Dundon W.D. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. // *Am J Psychiatry.* — 2013. — V. 170(1). — P. 23-30.
 32. Tolliver B.K., Desantis S.M., Brown D.G., Prisci- andaro J.J., Brady K.T. A randomized, double-

- blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. // *Bipolar Disord.* — 2012. — V. 14. — P. 54–63.
33. Brown E.S., Carmody T.J., Schmitz J.M., Caetano R., Adinoff B., Swann A.C., John Rush A. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2009. V. 33. — P. 1863–1869.
 34. Baving L., Olbrich H. Anxiety in alcohol-dependent patients. // *Fortschr Neurol Psychiatr.* — 1996. — V. 64(3). — P. 83–89.
 35. Kushner M.G., Sher K.J., Erickson D.J. Prospective analysis of the relation between DSM-III anxiety disorders and alcohol use disorders. // *Am J Psychiatry.* — 1999. — V. 156(5). — P. 723–732.
 36. Johnston A.L., Thevos A.K., Randall C.L., Anton R.F. Increased severity of alcohol withdrawal in in-patient alcoholics with a co-existing anxiety diagnosis. // *Br J Addict.* — 1991. — V. 86(6). — P. 719–725.
 37. Terra M.B., Barros H.M., Stein A.T., Figueira I., Athayde L.D., Spanemberg L., de Aguiar Possa M., Filho L.D., da Silveira D.X. Does co-occurring social phobia interfere with alcoholism treatment adherence and relapse? // *J Subst Abuse Treat.* — 2006. — V. 31(4). — P. 403–409.
 38. Driessen M., Meier S., Hill A., Wetterling T., Lange W., Junghanns K. The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorders. // *Alcohol Alcohol.* — 2001. — V. 36(3). — P. 249–255.
 39. Schellekens A.F., de Jong C.A., Buitelaar J.K., Verkes R.J. Co-morbid anxiety disorders predict early relapse after inpatient alcohol treatment. // *Eur Psychiatry.* — 2015. — V. 30(1). — P. 128–136.
 40. Bradizza C.M., Stasiewicz P.R., Paas N.D. Relapse to alcohol and drug use among individuals diagnosed with co-occurring mental health and substance use disorders: a review. // *Clin Psychol Rev.* — 2006. — V. 26(2). — P. 162–178.
 41. Boschloo L., Vogelzangs N., van den Brink W., Smit J.H., Veltman D.J., Beekman A.T., Penninx B.W. Depressive and anxiety disorders predicting first incidence of alcohol use disorders: results of the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). // *J Clin Psychiatry.* — 2013. — V. 74(12). — P. 1233–1240
 42. Schneier F.R., Foose T.E., Hasin D.S., Heimberg R.G., Liu S.M., Grant B.F., Blanco C. Social anxiety disorder and alcohol use disorder co-morbidity in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. // *Psychol Med.* — 2010. — V. 40(6). — P. 977–988.
 43. Alegria AA, Hasin DS, Nunes EV, Liu SM, Davies C, Grant BF, Blanco C. Comorbidity of generalized anxiety disorder and substance use disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. // *Journal of Clinical Psychiatry.* — 2010. — V.71. — P. 1187–1195.
 44. Charriau V., Elyakoubi M., Millet B., Drapier D., Robin D., Moirand R. Generalized anxiety disorder is under-recognized in clinical practice in patients with alcohol dependence in France. // *Alcohol.* — 2013. — V. 47(1). — P. 15–19.
 45. Burns L., Teesson M., O'Neill K. The impact of comorbid anxiety and depression on alcohol treatment outcomes. // *Addiction.* — 2005. — V. 100. — P. 787–796.
 46. Grant B.F., Hasin D.S., Stinson F.S., Dawson D.A., Ruan J., Goldstein R.B., Smith S.M., Saha T.D., Huang B. Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. // *Psychological Medicine.* — 2005. — V. 35. — P. 1747–1759.
 47. Magidson J.F., Shang-Min Liu, Lejuez C.W., Blanco C. Comparison of the Course of Substance Use Disorders among Individuals With and Without Generalized Anxiety Disorder in a Nationally Representative Sample. // *J Psychiatr Res.* — 2012. — V. 46(5). — P. 659–666.
 48. Bruce S.E., Yonkers K.A., Otto M.W., Eisen J.L., Weisberg R.B., Pagano M., Shea M.T., Keller M.B. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. // *The American Journal of Psychiatry.* — 2005. — V. 162. — P. 1179–1187.
 49. Grant B.F., Stinson F.S., Dawson D.A., Chou S.P., Dufour M.C., Compton W. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. // *Archives of General Psychiatry.* — 2004. — V. 61. — P. 807–816.
 50. Kessler R.C., Crum R.M., Warner L.A., Nelson C.B., Schulenberg J., Anthony J.C. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. // *Archives of General Psychiatry.* — 1997. — V. 54. — P. 313–321.
 51. Chignon J.M., Lépine J.P. Panic disorder and alcoholism: effects of comorbidity. // *Can J Psychiatry.* — 1993. — V. 38(7). — P. 485–493.
 52. Seguí J., Márquez M., Canet J., Cascio A., García L., Ortiz M. Panic disorder in a Spanish sample of 89 patients with pure alcohol dependence. // *Drug Alcohol Depend.* — 2001. — V. 1;63(2). — P. 117–121.
 53. Bernstein A., Zvolensky M.J., Sachs-Ericsson N., Schmidt N.B., Bonn-Miller M.O. Associations between age of onset and lifetime history of panic attacks and alcohol use, abuse, and dependence in a representative sample. // *Compr Psychiatry.* — 2006. — V. 47(5). — P. 342–349.
 54. Deacon B.J., Valentiner D.P. Substance use and non-clinical panic attacks in a young adult sample. // *J Subst Abuse.* — 2000. — V. 11(1). — P. 7–15.
 55. Valentiner D.P., Mounts N.S., Deacon B.J. Panic attacks, depression and anxiety symptoms, and substance use behaviors during late adolescence.

- // *J Anxiety Disord.* — 2004. — V. 18(5). — P. 573-585.
56. Zvolensky M.J., Bernstein A., Marshall E.C., Feldner M.T. Panic attacks, panic disorder, and agoraphobia: associations with substance use, abuse, and dependence. // *Curr Psychiatry Rep.* — 2006. — V. 8(4). — P. 279-285.
 57. Cosci F., Schruers K.R., Abrams K., Griez E.J. Alcohol use disorders and panic disorder: a review of the evidence of a direct relationship. // *J Clin Psychiatry.* — 2007. — V. 68(6). — P. 874-880.
 58. Kulka R.A., Schlenger W.E., Fairbank J.A., Hough R.L., Jordan B.K. Trauma and the Vietnam War generation: Report of findings from the National Vietnam Veterans Readjustment Study. — New York: Brunner/Mazel. — 1990.
 59. Литвинцев С.В., Снедков Е.В., Резник А.М. Боевая психическая травма в локальном боевом конфликте. — М.: Гос. институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, 2003. — 66 с.
 60. Cottler L.B., Compton W.M. III, Mager D., Spitznagel E.L., Janca A.: Posttraumatic stress disorder among substance users from the general population. // *Am. J. Psychiatry.* — 1992. — V. 149. — P. 664-670.
 61. Ralevski E., Olivera-Figueroa L.A., Petrakis I. PTSD and comorbid AUD: a review of pharmacological and alternative treatment options. // *Subst Abuse Rehabil.* — 2014. — V. 7;5. — P. 25-36.
 62. Петросян Т.Р. Зависимость от алкоголя у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством — Диссертация канд. мед. наук. — М.: 2008. — 150 с.
 63. Смирнова Л.В. Посттравматические стрессовые расстройства у военнослужащих (клиника, коморбидные состояния, факторы риска, терапия): Автореф. дисс. канд. мед. наук — Томск, 2003. — 26 с.
 64. Ouimette P.C., Finney J.W., Moos R.H. Twelve-step and cognitive-behavioral treatment for substance abuse: a comparison of treatment effectiveness. // *J Consult Clin Psychol.* — 1997. — V. 65(2). — P. 230-240.
 65. Цыганков Б.Д., Конищев А.С., Яковлева П.А., Волгина Т.Д. Течение хронического алкоголизма в сочетании с посттравматическим стрессовым расстройством в зависимости от характера психогении. // *Наркология.* — 2011. — №2. — С.56-59.
 66. Личко А.Е., Битенский В.С. Подростковая наркология. — Л.: Медицина. — 1991.
 67. Снедков Е.В. Боевая и психическая травма. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — СПб.: 1997. — 48 с.
 68. Robins L.N. The sixth Thomas James Okey Memorial Lecture. Vietnam veterans' rapid recovery from heroin addiction: a fluke or normal expectation? // *Addiction.* — 1993. — V. 88(8). — P. 1041-1054.
 69. Foa E.B., Hembree E.A., Cahill S.P., Rauch S.A., Riggs D.S., Feeny N.C., Yadin E. Randomized trial of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder with and without cognitive restructuring: outcome at academic and community clinics. // *J Consult Clin Psychol.* — 2005. — V. 73(5). — P. 953-964.
 70. Riggs D.S., Rukstalis M., Volpicelli J.R., Kalmanson D., Foa E.B. Demographic and social adjustment characteristics of patients with comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol dependence: potential pitfalls to PTSD treatment. // *Addict Behav.* — 2003. — V. 28(9). — P. 1717-1730.
 71. Hien D.A., Cohen L.R., Miele G.M., Litt L.C., Capstick C. Promising treatments for women with comorbid PTSD and substance use disorders. // *Am J Psychiatry.* — 2004. — V. 161(8). — P. 1426-1432.
 72. McGovern M.P., Lambert-Harris C., Aquilano S., Xie H., Alterman A.I., Weiss R.D. A cognitive behavioral therapy for co-occurring substance use and posttraumatic stress disorders. // *Addict Behav.* — 2009. — V. 34(10). — P. 892-897.
 73. Kranzler H.R., Burleson J.A., Del Boca F.K., Babor T.F., Korner P., Brown J., Bohn M.J. Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. // *Arch Gen Psychiatry.* — 1994. — V. 51(9). — P. 720-731.
 74. Swift R.M. Medications and alcohol craving. // *Alcohol Res Health.* — 1999. — V. 23(3). — P. 207-213.
 75. Guglielmo R., Martinotti G., Clerici M., Janiri L. Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. // *Adv Ther.* — 2012. — V. 29(11). — P. 947-957.
 76. Quitkin F.M., Rifkin A., Kaplan J., Klein D.F. Phobic anxiety syndrome complicated by drug dependence and addiction. A treatable form of drug abuse. // *Arch Gen Psychiatry.* — 1972. — V. 27. — P. 159-162.
 77. Thomas S.E., Randall P.K., Book S.W., Randall C.L. A complex relationship between co-occurring social anxiety and alcohol use disorders: what effect does treating social anxiety have on drinking? // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2008. — V. 32(1). — P. 77-84.
 78. Schaadé A., Marquenie L.A., van Balkom A.J., Koeter M.W., de Beurs E., van den Brink W., van Dyck R. The effectiveness of anxiety treatment on alcohol-dependent patients with a co-morbid phobic disorder: a randomized controlled trial. // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2005. — V. 29(5). — P. 794-800.
 79. Brady K.T., Sonne S., Anton R.F., Randall C.L., Back S.E., Simpson K. Sertraline in the treatment of co-occurring alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2005. V. 29(3). — P. 395-401.
 80. Foa E.B., Yushko D.A., McLean C.P., Suvak M.K., Bux D.A., Oslin D., O'Brien C.P., Imms P., Riggs D.S., Volpicelli J. Concurrent naltrexone and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD: a randomized clinical trial. // *JAMA.* — 2013. — V. 7;310(5). — P. 488-495.
 81. Petrakis I.L., Nich C., Ralevski E. Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of

- pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. // *Schizophr Bull.* — 2006. — V. 32(4). — P. 644-654.
82. Petrakis I.L., Ralevski E., Desai N., Trevisan L., Gueorguieva R., Rounsaville B., Krystal J.H. Noradrenergic vs Serotonergic Antidepressant with or without Naltrexone for Veterans with PTSD and Comorbid Alcohol Dependence. // *Neuropsychopharmacology.* — 2012. — V. 37(4). — P. 996-1004.
 83. Sofuoglu M., Rosenheck R., Petrakis I. Pharmacological treatment of comorbid PTSD and substance use disorder: recent progress. // *Addict Behav.* — 2014. — V. 39(2). — P. 428-433.
 84. Бохан Н.А., Семке В.Я. Коморбидность в наркологии. — Томск, 2009 — 510 с.
 85. Красильников Г.Т., Дресвянников В.Л., Бохан Н.А. Коморбидные аддиктивные расстройства у больных шизофренией // *Наркология.* — 2002. — № 6. — С. 24-31.
 86. Green A.I., Brown E.S. Comorbid schizophrenia and substance abuse // *J. Clin. Psychiatry.* — 2006. — V.67(9). — P. e08.
 87. Koskinen, J., Löhönen, J., Koponen, H., Isohanni, M., Miettinen, J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia—A systematic review and meta-analysis. // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* — 2009. — V. 120(2). — P. 85-96.
 88. Гофман А.Г., Малков К.Д., Шлемина И.В. Шизофрения, сочетающаяся с алкоголизмом (клиническая картина и лечение). // *Психиатрия и психофармакотерапия.* — 2008. — №3. — С.23-27.
 89. Kumar C.N., Thirthalli J., Suresha K.K., Arunachala U., Gangadhar B.N. Alcohol use disorders in patients with schizophrenia: comparative study with general population controls. // *Addict Behav.* — 2015. — V. 45. — P. 22-25.
 90. Leposavić L., Dimitrijević D., Đorđević S., Leposavić I., Balkoski G.N. Comorbidity of harmful use of alcohol in population of schizophrenic patients. // *Psychiatr Danub.* — 2015. — V. 27(1). — P. 84-89.
 91. Jones R.M., Lichtenstein P., Grann M., Långström N., Fazel S. Alcohol use disorders in schizophrenia: a national cohort study of 12,653 patients. // *J Clin Psychiatry.* — 2011. — V. 72(6). — P. 775-779.
 92. Graeter K. *Dementia praecox mit Alkoholismus chronicus* Leipzig. Barth, 1909.
 93. Стрельчук И.В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. — М.: Медицина. — 1966.
 94. Семичев С.Б., Соловьев Л.А. О взаимоотношении алкоголизма и шизофрении // В кн.: *Алкогольные и экзогенно-органические психозы.* — Л.: Медицина. — 1978. — С. 64-67.
 95. Hartz S.M., Pato C.N., Medeiros H., Cavazos-Rehg P., Sobell J.L., Knowles J.A., Bierut L.J., Pato M.T. Genomic Psychiatry Cohort Consortium. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. // *JAMA Psychiatry.* — 2014. — V. 71(3). — P. 248-254.
 96. Batki S., Meszaros Z.S., Strutynski K., Dimmock J.A., Leontieva L., Ploutz-Snyder R., Canfield K., Drayer R.A. Medical Comorbidity in Patients with Schizophrenia and Alcohol Dependence // *Schizophr. Res.* — 2009. — V.107. — № 2-3. — P. 139-146.
 97. Scheller-Gilkey G., Woolwine B.J., Cooper I., Gay O., Moynes K.A., Miller A.H. Relationship of clinical symptoms and substance use in schizophrenia patients on conventional versus atypical antipsychotics. // *Am J Drug Alcohol Abuse.* — 2003. — V. 29(3). — P. 553-566.
 98. Potvin S., Briand C., Prouteau A., Bouchard R.H., Lipp O., Lalonde P., Nicole L., Lesage A., Stip E. CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. // *Brain Cogn.* — 2005. — V. 59(1). — P. 38-42.
 99. Talamo A., Centorrino F., Tondo L., Dimitri A., Hennen J., Baldessarini R.J. Comorbid substance-use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. // *Schizophr Res.* — 2006. — V. 86(1-3). — P. 251-255.
 100. Batki S.L., Leontieva L., Dimmock J.A., Ploutz-Snyder R. Negative symptoms are associated with less alcohol use, craving, and «high» in alcohol dependent patients with schizophrenia. // *Schizophr Res.* — 2008. — V.105(1-3). — P. 201-207.
 101. Альтшулер В.Б. Алкоголизм. — М.: ГЭОТАР Медиа. — 2010. — 264 с.
 102. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Алкоголизм. Руководство для врачей. — М.: Мегapolis. — 2012. — 576 с.
 103. Шулькин Л.М. Алкогольная зависимость и параноидная шизофрения (клинические и социальные аспекты). — Диссертация канд. мед. наук. — Краснодар, 2008. — 184 с.
 104. McLean D., Gladman B., Mowry B. Significant relationship between lifetime alcohol use disorders and suicide attempts in an Australian schizophrenia sample. // *Aust N Z J Psychiatry.* — 2012. — V. 46(2). — P. 132-140.
 105. Potvin S., Sepehry A., Stip E. Meta-analysis of depressive symptoms in dual diagnosis schizophrenia. // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* — 2007. — V. 41(10). — P. 792-799.
 106. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: Prevalence and impact on outcomes. // *Schizophrenia Research.* — 1999. — V. 35(Suppl.). — P. 93-100.
 107. Drake R.E., Mueser K.T. Alcohol-use disorder and severe mental illness. // *Alcohol Health & Research World.* — 1996. — V. 20. — P. 87-93.
 108. Manning V., Betteridge S., Wanigaratne S., Best D., Strang J., Gossop M. Cognitive impairment in dual diagnosis inpatients with schizophrenia and alcohol use disorder. // *Schizophr Res.* — 2009. — V. 114(1-3). — P. 98-104.
 109. Yen C.F., Hsiao R.C., Chen C.C., Lin H.C., Yen C.N., Ko C.H., Yen J.Y., Chen C.S. The role of insight to alcohol use disorders in insight to schizophrenia. // *Compr Psychiatry.* — 2009. — V. 50(1). — P. 58-62.
 110. Петрова Н.Н., Кучер Е.О., Лунина П.С., Зориняц А.А. Особенности клинической картины параноидной шизофрении у больных,

- злоупотребляющих алкоголем (Тезисы доклада). // Профилактическая и клиническая медицина. — 2011. — Т. 1 (39). — №2. — С. 228-229.
111. Noordsy D.L., Schwab B., Fox L., Drake R.E. The role of self-help programs in the rehabilitation of persons with severe mental illness and substance use disorders. // *Community Ment Health J.* — 1996. — V. 32(1). — P. 71-81.
 112. Mueser K.T., Noordsy D.L., Fox L., Wolfe R. Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness. // *Am J Addict.* — 2003. — V. 12(3). — P. 242-252
 113. Petrakis I.L., O'Malley S., Rounsaville B., Poling J., McHugh-Strong C., Krystal J.H. VA Naltrexone Study Collaboration Group. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2004. — V. 172(3). — P. 291-297
 114. Maxwell S., Shinderman M.S. Use of naltrexone in the treatment of alcohol use disorders in patients with concomitant major mental illness. // *J Addict Dis.* — 2000. — V. 19(3). — P. 61-69.
 115. Batki S.L., Dimmock J.A., Wade M., Gately P.W., Cornell M., Maisto S.A., Carey K.B., Ploutz-Snyder R. Monitored naltrexone without counseling for alcohol abuse/dependence in schizophrenia-spectrum disorders. // *Am J Addict.* — 2007. — V.16(4). — P. 253-259.
 116. Wobrock T., D'Amelio R., Falkai P. Pharmacotherapy of schizophrenia and comorbid substance use disorder. A systematic review. — *Nervenarzt.* — 2008. — V. 79(1). — P. 17-18, 20-22, 24-26 *passim*.
 117. National Institute for Health and Clinical Excellence: (NICE) Guidance. Psychosis with Coexisting Substance Misuse: Assessment and Management in Adults and Young People. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). — 2011.
 118. Шагиахметов Ф.Ш. Атипичные антипсихотики: Большие сходств или различий? Теоретические предпосылки (Часть 1). // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2014. — №1. — С. 14-22.
 119. Шагиахметов Ф.Ш. Атипичные антипсихотики: Большие сходств или различий? Теоретические предпосылки (Часть 2). // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2014. — №2. — С. 4-9.
 120. Pfeiffer A., Brantl V., Herz A., Emrich H.M. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. // *Science.* — 1986. — V. 233. — P. 774-776.
 121. Sheffler D.J., Roth B.L. Salvinorin A: the "magic mint" hallucinogen finds a molecular target in the kappa opioid receptor. // *Trends Pharmacol Sci.* — 2003. — V. 24. — P. 107-109.
 122. MacLean K.A., Johnson M.W., Reissig C.J., Prisinzano T.E., Griffiths R.R. Dose-related Effects of Salvinorin A in Humans: Dissociative, Hallucinogenic, and Memory Effects. // *Psychopharmacology.* — 2013. — V. 226(2). — P. 381-392.
 123. Deo A.J., Huang Y., Hodgkinson C.A. A large-scale candidate gene analysis of mood disorders: evidence of neurotrophic tyrosine kinase receptor and opioid receptor signaling dysfunction. // *Psychiatric Genetics.* — 2013. — V. 23(2). — P. 10.
 124. Zhang C.S., Tan Z., Lu L., Wu S.N., He Y., Gu N.F., Feng G.Y., He L. Polymorphism of Prodynorphin promoter is associated with schizophrenia in Chinese population. // *Acta Pharmacol Sin.* — 2004. — V. 25. — P. 1022-1026.
 125. Chen A.C., LaForge K.S., Ho A., McHugh P.F., Kellogg S., Bell K., Schluger R.P., Leal S.M., Kreek M.J. Potentially functional polymorphism in the promoter region of prodynorphin gene may be associated with protection against cocaine dependence or abuse. // *Am J Med Genet.* — 2002. — V. 114. — P. 429-435.
 126. Xuei X., Dick D., Flury-Wetherill L., Tian H.J., Agrawal A., Bierut L., Goate A., Bucholz K., Schuckit M., Nurnberger J. Jr, Tischfield J., Kuperman S., Porjesz B., Begleiter H., Foroud T., Edenberg H.J. Association of the kappa-opioid system with alcohol dependence. // *Mol Psychiatry.* — 2006. — V. 11. — P. 1016-1024.
 127. Zhang H., Kranzler H.R., Yang B.Z., Luo X., Gelernter J. The OPRD1 and OPRK1 loci in alcohol or drug dependence: OPRD1 variation modulates substance dependence risk. // *Mol Psychiatry.* — 2008. — V. 13. — P. 531-543.
 128. Hansell N.K., Agrawal A., Whitfield J.B., Morley K.I., Gordon S.D., Lind P.A., Pergadia M.L., Montgomery G.W., Madden P.A., Todd R.D., Heath A.C., Martin N.G. Can we identify genes for alcohol consumption in samples ascertained for heterogeneous purposes? // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2009. — V. 33. — P. 729-739.
 129. Edenberg H.J., Koller D.L., Xuei X., Wetherill L., McClintick J.N., Almasy L., Bierut L.J., Bucholz K.K., Goate A., Aliev F., Dick D., Hesselbrock V., Hinrichs A., Kramer J., Kuperman S., Nurnberger J.I., Rice J.P., Schuckit M.A., Taylor R., Todd Webb B., Tischfield J.A., Porjesz B., Foroud T. Genome-wide association study of alcohol dependence implicates a region on chromosome 11. // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2010. — V. 34. — P. 840-852.
 130. Lindstrom L.H. Clinical and biological markers for outcome in schizophrenia: a review of a longitudinal follow-up study in Uppsala schizophrenia research project. // *Neuropsychopharmacology.* — 1996. — V. 14. — P. 235-265.
 131. NIDA Research Report Series: HALLUCINOGENS AND DISSOCIATIVE DRUGS (2015). NIH Publication Number 15-4209 <https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/hallucinogensrrs4.pdf>.
 132. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. — Л.: Медицина, 1981.
 133. Нуллер Ю.Л. Парадигмы в психиатрии. — Киев, 1993.
 134. Nuller Y.L., Morozova M.G., Kushnir O.N., Hamper N. Effect of naloxone therapy on depersonalization: a pilot study. // *J Psychopharmacol.* — 2001. — V. 15(2). — P. 93-95.
 135. Glover H. A preliminary trial of nalmefene for the treatment of emotional numbing in combat veter-

- ans with post-traumatic stress disorder. // *Isr J Psychiatry Relat Sci.* — 1993. — V. 30(4). — P. 255-263.
136. Alkermes (2013). «Alkermes Presents Positive Results from Phase 2 Clinical Study of ALKS 5461 in Major Depressive Disorder at 53rd Annual NCDEU Meeting». <http://investor.alkermes.com/phoenix.zhtml?c=92211&p=RssLanding&cat=new&id=1825817>.
137. Urbano M., Guerrero M., Rosen H., Roberts E. Antagonists of the kappa opioid receptor. // *Bioorg Med Chem Lett.* — 2014. — V. 1;24(9). — P. 2021-2032.
138. Gerra G., Fantoma A., Zaimovic A. Naltrexone and buprenorphine combination in the treatment of opioid dependence. // *J Psychopharmacol.* — 2006. — V. 20(6). — P. 806-814.
139. Cohen B.M., Murphy B. The effects of pentazocine, a kappa agonist, in patients with mania. // *Int J Neuropsychopharmacol.* — 2008. — V. 11(2). — P. 243-247.
140. Lalanne L., Ayranci G., Kieffer B.L., Lutz P-E. The Kappa Opioid Receptor: From Addiction to Depression, and Back. // *Frontiers in Psychiatry.* — 2014. — V. 5. — P. 170.
141. Hang A., Wang Y., He L., Liu J. The role of the dynorphin/kappa opioid receptor system in anxiety. // *Acta Pharmacologica Sinica.* — 2015. — V. 36(7). — P. 783-790.
142. Bart G., Schluger J., Borg L., Ho A., Bidlack J., Kreek M. Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? // *Neuropsychopharmacology.* — 2005. — V.30. — N12. — P. 2254-2262.
143. Шагиахметов Ф.Ш., Гришин С.А., Анохин П.К., Шамакина И.Ю. Фундаментальные основы терапевтического действия опиоидных антагонистов при лечении зависимости от алкоголя: роль kappa-опиоидных рецепторов. // *Вопросы наркологии.* — №4. — 2015. — С. 73-96.
144. Aubin H.J., Sørensen P., Von der Goltz C. P.6.b.016 Effect of nalmefene as needed on alcohol consumption and mood in alcohol dependent patients with comorbid mood disorder. // *European Neuropsychopharmacology.* — 2014. — V. 24. — S. 672-673.
145. Ciraulo D.A., Barlow D.H., Gulliver S.B., Farchione T., Morissette S.B., Kamholz B.W., Eisenmenger K., Brown B., Devine E., Brown T.A., Knapp C.M. The effects of venlafaxine and cognitive behavioral therapy alone and combined in the treatment of co-morbid alcohol use-anxiety disorders. // *Behav Res Ther.* — 2013. — V. 51(11). — P. 729-735.

Сведения об авторах

Егоров Алексей Юрьевич — д.м.н., профессор заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения ФГБУ науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, профессор кафедры психиатрии и наркологии СПб ГУ, профессор кафедры психиатрии и наркологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. E-mail: draegorov@mail.ru

Шагиахметов Фарид Шамилович — аспирант НИИ наркологии, филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ. E-mail: f.shagiakhmetov@gmail.com

Проблемы долгосрочной терапии деменции

Залуцкая Н.М.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. В работе обсуждаются проблемы долгосрочной терапии деменции, приводятся сведения о факторах, играющих роль в формировании приверженности терапии больных, страдающих болезнью Альцгеймера, рассматриваются факторы, оказывающие влияние на организацию помощи дементным больным. Приводятся сведения о клинической и экономической эффективности применения акатинола мемантина и возможности улучшения приверженности лечению при применении его однократной суточной дозы.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, антидементивные препараты, акатинол мемантин, приверженность, долгосрочная терапия

Problems of long-term therapy of dementia

Zalutskaya N.M.

V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg

Summary. The article discusses the problem of long-term therapy of dementia, provides information on factors playing a role in the formation of commitment to therapy in patients with Alzheimer's disease, discusses factors that influence the organization of care to patients with dementia. The article presents data on the clinical and economical effectiveness of akatinol memantine and opportunities to improve adherence to treatment at application of a once-daily memantine

Key words: Alzheimer's disease, dementia, antidementiv drug, akatinol memantine, adherence, long-term therapy

С увеличением продолжительности жизни и изменением структуры населения в сторону возрастания общего и относительного числа лиц старших возрастных групп деменция становится все более значимой медицинской и социальной проблемой во многих странах мира. Так, согласно прогнозам, к 2025 году в Великобритании общее количество болеющих превысит 1 млн. человек [11], а в США, Австралии, Швейцарии к 2050 году [72] ожидается трехкратное увеличение общей численности лиц, страдающих тяжелыми когнитивными нарушениями. В целом, число больных деменцией в мире удваивается каждые 20 лет и составит к 2020 году около 42,3 млн. человек [9], что, отчасти, обусловлено старением поколения периода послевоенного «бэби бума». Подобного же рода динамика характерна и для нашей страны [6].

Болезнь Альцгеймера — наиболее часто встречающийся вариант тяжелых когнитивных нарушений у лиц позднего возраста, на долю которого приходится 50-70% всех случаев деменции [10]. Как неизлечимое заболевание, характеризующееся неотвратимым нарастанием степени когнитивных нарушений, сокращающее продолжительность жизни и, в конечном итоге, приводящее к смерти [64, 70, 73], болезнь Альцгеймера оказывает кардинальное влияние на жизнь больных и привносит значительные трудности в существование членов их семей. Даже в странах с развитой системой социальной помощи около 60% пациентов с болезнью Альцгеймера продолжают проживать дома [17], и на одного больного, в среднем, приходится три «вовлеченных» родственника [56], вносящих материальный и нематериальный вклад

в организацию ухода. Так, в США в 2015 году 15.9 миллионов человек из числа родственников и друзей потратили 18.1 миллиардов часов на неоплачиваемую помощь дементным больным, расчетная экономическая ценность которой составляет 221,3 миллиарда долларов [74]. В США в результате сокращения рабочего времени или вынужденного увольнения в работы в связи с необходимостью ухода за больными попечители теряют, в среднем, около \$ 15 000 годового дохода [74]. В РФ основная нагрузка по уходу за лицами, страдающими деменцией, приходится на членов семьи, поскольку лишь один из 36 больных на умеренной и тяжелой стадии заболевания имеет возможность быть помещенным в стационарное учреждение социального обслуживания престарелых и инвалидов [2]. Большая часть средств на содержание лиц, страдающих деменцией, обеспечивается их родственниками [2], финансовое положение которых оказывается одним из основных обстоятельств, предопределяющих характер и уровень оказываемой помощи.

На уровне системы так называемых провайдеров медико-социальной помощи общими для всех стран мира факторами, детерминирующими объем и качество оказания услуг лицам, страдающим деменцией, являются экономические показатели. В государствах с низким уровнем дохода совокупность расходов, приходящихся на организацию помощи данной категории больных, составляет от 0,24%, в странах с высоким — до 1,24% ВВП [72]. Что касается Российской Федерации, то в 2005 г. затраты на содержание пациентов с деменцией (без учета стоимости лекарственной терапии) составили 74,8 млрд. рублей в год (по дан-

ным моделирования), причем большая часть этих средств обеспечивалась родственниками больных [2]. Можно констатировать, что существенная доля лиц, страдающих деменцией, в настоящее время не имеет возможности получения необходимого лечения и ухода, поскольку 58% больных проживает в странах с низким и средним уровнем дохода, причем число их будет расти, поскольку к 2050 году более 70% всех больных деменцией составят жители именно этих государств [72]. Вместе с тем, в Швейцарии, где общее число страдающих всеми видами тяжелых когнитивных нарушений составляет около 110 000 человек [45], на организацию их медицинского сопровождения и ухода ежегодно выделяется 6,9 миллиардов швейцарских франков [36], в оказании профессиональной помощи лицам, страдающим деменцией, в домах престарелых, больницах, частных праксисах и стационарах на дому принимают участие около 300 000 специалистов (врачи, медицинские сестры, психотерапевты, сиделки и проч.). В экономически стабильных европейских государствах распределение выделяемых средств таково, что 90% общих расходов на лиц, страдающих деменцией, приходится на меры ухода [36].

Такое, казалось бы, вполне благополучное положение дел в государствах со стабильной экономикой должно было бы предполагать отсутствие существенных проблем рутинной диагностики, лекарственного обеспечения и организации помощи больным, страдающим тяжелыми когнитивными нарушениями. Тем не менее, в Швейцарии более 30% случаев деменции остаются недиагностированными, состояние еще 30% больных со сформированным синдромом деменции расценивается врачами лишь как «имеющее подозрение на ее наличие», и лишь треть пациентов имеет установленный диагноз [56]. Специфическую антидементивную терапию получает только один из четырех пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, и лишь один из пяти — специфические для деменции немедикаментозные виды помощи [56]. В Германии антидементивную терапию получают менее 26% лиц, страдающих болезнью Альцгеймера [54], и только 13% постояльцев домов престарелых, страдающих деменцией [26]. Основным фактором прекращения приема мемантина больными, проживающими на Тайване, является отсутствие подтверждения со стороны учреждения, предоставляющего медицинскую страховку [63]. Что касается нашей страны, то количество пролеченных в РФ в 2008 году больных, страдающих деменцией, составило всего около 17,4 тыс. человек при условии их 100% комплаентности, что означает, что из 1 млн. пациентов лечение получило всего около 1,6% [1]. Одна из основных причин такой очевидной недостаточности оказываемой помощи во всех странах — высокая стоимость собственно медицинских затрат, обусловленная, в первую очередь, дороговизной антидементивных препаратов, однако оценки этих расходов, как правило, не учитывают траты организаций государственного сектора, направляя не относящихся

к сфере психического здоровья (например, социальных учреждений), равно как и расходы благотворительных и других негосударственных институтов, в первую очередь, семьи. Результаты научных исследований, напротив, обнаруживают общее снижение финансовых расходов при использовании антидементивных средств, в частности, мемантина, за счет уменьшения средств, необходимых для организации ухода за больными [68].

С учетом существующих проблем, Всемирная организация здравоохранения [72] сформулировала главные принципы оказания помощи пациентам, страдающим деменцией, которые предполагают раннюю диагностику заболевания в целях «скорейшего назначения» терапии, оптимизацию физического состояния, когнитивных функций, активности и благополучия, диагностику и лечение сопровождающих деменцию соматических заболеваний, выявление и лечение сложных поведенческих и психологических симптомов, предоставление информации и долгосрочную поддержку ухаживающим лицам. Однако общность ранних признаков болезни Альцгеймера с симптомами многих других заболеваний, обусловленная, очевидно, сходными нейропатологическими механизмами, трудности разграничения нормальных, связанных с возрастом изменений когнитивного функционирования и ранних проявлений слабоумия делают раннюю диагностику болезни Альцгеймера весьма затруднительной, а достигнутые в последние два десятилетия некоторые успехи в лечении этого заболевания отражают, тем не менее, весьма скромные результаты предпринимаемых медицинским сообществом усилий. Болезнь Альцгеймера остается неизлечимым заболеванием, и применение имеющихся в настоящий момент фармакологических средств для ее лечения является, к сожалению, по большей мере паллиативным мероприятием, позволяющим лишь несколько замедлить прогрессирование заболевания. Тем не менее, применение антидементивных препаратов позволяет стабилизировать или замедлить нарастание симптоматики болезни Альцгеймера [27, 41, 68]. оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов и их опекунов [43, 31]. Пациенты, регулярно принимающие препараты в течение длительного временного промежутка, демонстрируют более высокие когнитивные, функциональные и общие показатели даже на стадии развернутой деменции [52]. Лица, придерживающиеся терапии более длительный период, получают больший шанс замедления или задержки прогрессирования симптомов заболевания и улучшения качества жизни [59, 31]. Кроме того, следствием откладывания момента институализации пациентов становится существенное уменьшение затрат на здравоохранение [71, 30].

Применение антидементивного препарата акатинола мемантина — неконкурентного антагониста *NMDA*-рецепторов — продемонстрировало обратное развитие либо замедление когнитивного или функционального снижения у пациентов с болезнью Альцгеймера [41]. Его предполагает

мый механизм действия основан на уменьшении потенцированной глутаматом эксайтотоксичности, являющейся причиной повреждения и гибели нейронов. Рекомендованный стандартный режим дозирования предполагает прием препарата в начальной дозе 5 мг/сут с ее увеличением на 5 мг/сут еженедельно до достижения дозировки 20 мг/сут в 2 приема. Вместе с тем, диапазон терапевтических дозировок мемантина окончательно не ясен. Исследования продемонстрировали эффективность акатинола мемантина в отношении улучшения когнитивного функционирования при приеме 10 мг/сут, эффективность суточных дозировок выше 20 мг подробно не изучена, однако возможно достижение максимальной суточной дозы 30 мг. Возможна как монотерапия акатинолом мемантином, так и сочетание приема препарата с ингибиторами холинэстераз.

В большом количестве рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований получены доказательства эффективности акатинола мемантина при болезни Альцгеймера на стадиях умеренной и тяжелой деменции [67]. В мета-анализе Cochrane-института трех рандомизированных клинических исследований обнаружены его достоверные эффекты в отношении когнитивных функций, повседневной активности, психических и поведенческих симптомов у пациентов на стадии при умеренной и тяжелой деменции [41]. В мета-анализе шести рандомизированных клинических исследований у лиц, страдающих умеренной до тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера, в течение 24 недель, показано его значительное влияние на когнитивные функции, повседневную активность, общее клиническое впечатление, а также на психологические и поведенческие симптомов заболевания [69]. В Европе и США мемантин рекомендован для лечения деменции умеренной и тяжелой степени. Согласно инструкции по медицинскому применению для акатинола мемантина (10 мг), в РФ препарат имеет показания «Деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести».

Хотя когнитивное и функциональное снижение являются главными показаниями к назначению акатинола мемантина, ряд исследований продемонстрировал улучшение настроения и уменьшение выраженности ажитации у пациентов на фоне его приема [66]. У пациентов с легкой степенью деменции применение мемантина продемонстрировало некоторые клинические преимущества, хотя эти результаты требуют проведения дополнительных клинических исследований [48]. Строгие рекомендации относительно длительности терапии мемантином не разработаны. Поскольку препарат выводится преимущественно через почки, у пациентов с нарушенной почечной функцией должны применяться более низкие дозировки. Препарат хорошо переносится, наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение, головная боль, седация, ажитация, неустойчивость походки, запор, возможно разви-

тие спутанности. Препарат подвергается частичному метаболизму в печени, однако микросомальный энзим CYP450 не играет существенной роли в метаболизме мемантина, ввиду чего лекарственные взаимодействия маловероятны [75]. При положительном эффекте хотя бы в одной сфере (когнитивной, функциональной, поведенческой), рекомендован многолетний прием акатинола мемантина при условии его удовлетворительной переносимости [4].

Эффективность любого лечения в существенной степени зависит от степени следования врачебным предписаниям — феномена, который предопределяется многими факторами. Исследования показали, что приверженность терапии у лиц пожилого возраста обусловлена верой в способность врача правильно поставить диагноз и выбрать подходящий вариант терапии, тестированием эффективности лечения в отношении снижения выраженности симптомов и побочных эффектов, а также собственными доминирующими убеждениями в отношении имеющегося заболевания [13]. Однако у больных, страдающих деменцией, степень следования врачебным предписаниям находится под влиянием еще целого ряда факторов, отражающих как своеобразие самого заболевания и фармакологических характеристик применяющихся антидементивных средств, так и особенности жизнеустройства пациента и, в существенной степени, точку зрения ухаживающих за ними лиц [47, 14]. С учетом хронического характера заболевания лица, страдающие болезнью Альцгеймера, особенно чувствительны к несоблюдению режима терапии [59].

Опубликованные к настоящему моменту данные о приверженности лечению и длительности приема антидементивных средств больными, страдающими БА, весьма противоречивы. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном в США в период с 2006 по 2008 год, назначенные пероральные антидементивные препараты в течение 12-месячного периода наблюдения принимали только 58,2% из 3,091 пациентов с БА [19], при этом предикторами лучшей приверженности терапии были мужской пол, возраст ≥ 86 лет, а также использование лекарственных средств в дозах, соответствующих их нижним рекомендованным значениям [19]. Результаты канадского ретроспективного анализа приема препаратов из группы ингибиторов холинэстераз, в котором распределение препарата осуществлялось муниципальными службами, показали, что в течение 9-летнего периода 93,5 % больных принимали рекомендованное лекарственное средство. Следует отметить, что в этих исследованиях приверженность терапии оценивалась не на основании оценки фактически поступившего в организм количества медикаментозного средства, а лишь путем подсчета распределенных доз препаратов, что могло привести к завышению исследуемых показателей, в пользу чего свидетельствуют данные IMS Health, Institut für medizinische Statistik (2006), согласно которым к 365 дню приема препарата на терапии

ингибиторами холинэстераз в Австрии остается всего 4,24 % больных [32].

Следует отметить, что степень следования врачебным предписаниям — показатель крайне вариabельный и может существенно различаться у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера [55]. Одним из факторов, детерминирующих поиски помощи и степень следования назначениям врача, являются доминирующие убеждения в отношении заболевания, имеющиеся у больного. Непризнание наличия болезни резко снижает готовность пациентов выполнять медицинские предписания и нарушает их способность оценивать последствия несоблюдения режима терапии в отношении повседневного функционирования [18]. Пациенты с легкой и умеренной деменцией при болезни Альцгеймера, в особенности, с поздним началом [3] нередко вовсе не считают себя больными и оценивают свое состояние как «стабильное и улучшившееся» [20], что предопределяет их точку зрения в отношении приема лекарств и требует проведения психообразовательных мероприятий. Вместе с тем, у больных с ранним началом болезни Альцгеймера длительно сохраняется реакция на болезнь [3], что предполагает сохранность критики к имеющейся симптоматике.

Данные о распространенности анозонозии у больных БА обнаруживают существенный разброс показателей, так Agnew, Morris [7] обнаружили, что от 20 до 80% пациентов не признают у себя наличие болезни, при этом развитие анозонозии при болезни Альцгеймера ассоциировано с вовлечением в патологический процесс правых [12, 57, 65, 49] отделов лобной области [49, 65, 42, 35, 58]. Сведения о распространенности и мозговых коррелятах этого феномена у лиц с мягким когнитивным снижением (МСИ) как возможной додементной стадии БА довольно скудны [62], имеются данные, что 54% лиц с МСИ не признают у себя наличие проблем с памятью [62], распространенность анозонозии становится большей по мере прогрессирования БА [65, 60]. Неосознавание нарушений памяти у лиц с мягким когнитивным снижением рассматривается как возможный предиктор болезни Альцгеймера [28].

Наряду с представлениями о самой болезни, существенную роль в поддержании приверженности лечению пациентов с БА играют ожидания, имеющиеся у больных и ухаживающих за ними лиц, в отношении эффективности терапии, отражающие, как правило, надежды на существенное снижение уровня выраженности симптоматики и нивелирование имеющихся трудностей повседневного функционирования. Стабилизация же болезненного процесса не расценивается ими как достаточный результат лечения, что нередко приводит к снижению долгосрочной мотивации к приему антидементивных средств [40, 59].

На ранних стадиях деменции большинство пациентов принимает лекарства самостоятельно [22]. Прогрессирование болезни Альцгеймера и ухудшение состояния физического здоровья приводят к возникновению трудностей чтения и по-

нимания аннотаций препаратов и этикеток, что оказывает несомненное влияние на комплаенс [34, 61]. Существенные трудности привносит и необходимость приема лекарственных средств для терапии сопутствующих заболеваний ввиду возникающих сложных схем дозирования [21]. По мере увеличения возраста больного и прогрессирования заболевания растет степень выраженности физических, зрительных и когнитивных ограничений, имеющих непосредственное отношение к способности следовать режиму терапии, однако многие пациенты, не осознавая масштабы этих проблем, продолжают считать, что они в состоянии самостоятельно регулировать прием препаратов [16]. Вместе с тем, с самых начальных стадий БА ухаживающие родственники играют определенную роль в управлении терапией [22], при этом их мнение в отношении степени когнитивных нарушений пациента, в частности, завышенное его способности правильно принимать прописанные лекарственные средства, особенно на ранних стадиях заболевания [22], детерминирует степень контроля приема лекарственных средств. В целом, 73% пациентов, страдающих БА, нуждаются в посторонней помощи при приеме лекарств [8].

Следует отметить, что 34 % т.н. кеагиверов — это лица, достигшие 65-летнего возраста, часто имеющие обусловленные этим сниженные физические возможности, ухудшение памяти, нарушения зрения, соматические заболевания, требующие приема лекарственных средств [59]. Примерно 12% лиц, обеспечивающих уход, сами обнаруживают признаки деменции, 20% получали лечение в связи с психическим расстройством, преимущественно, депрессией — состоянием, которое, как известно, может оказать существенное влияние на приверженность терапии [59, 50]. Все это, очевидно, и обуславливает те трудности, которые испытывают кеагиверы в отношении приема, распределения и безопасности терапии их страдающих болезнью Альцгеймера родственников [59]. Учитывая сложности и ограничения, с которыми сталкиваются ухаживающие лица, их личные предпочтения по режиму терапии и способу введения препарата оказывают опосредованное влияние на приверженность лечению.

Для улучшения следования врачебным предписаниям и максимального упрощения приема препарата разработаны стартовые упаковки акатинола мемантина, содержащие набор таблеток с разными дозировками для каждой недели, а также форма выпуска препарата (таблетки 20 мг), предоставляющая возможность его однократного приема в сутки, эффективность применения которой подтверждена в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [33]. Многоцентровое РКИ однократного приема М 20 мг в день указывает на возможность упрощения схемы приема, важного для улучшения соблюдения режима лечения не столько пациентом с выраженными когнитивными расстройствами, сколько для облегчения контроля лечения его ухаживающим родственником. Кроме того, однократный прием

создает лишь одну пиковую концентрацию препарата в день, что улучшает переносимость терапии [33].

Хотя родственники, в целом, обнаруживают положительное отношение к фармакологическим методам терапии болезни Альцгеймера [51], однако их общая удовлетворенность лечением не коррелирует с когнитивным статусом пациента [44] и достоверно связана с изменениями в степени когнитивного снижения больного, вероятно, как фактора, детерминирующего нагрузку, приходящуюся на ухаживающее лицо [44]. Очевидно, что улучшение приверженности терапии может стать фактором, приводящим к снижению бремени болезни, выпадающей на попечителей [44]. Важным аспектом при этом являются обнаруживающиеся существенные различия в восприятии этиологии заболевания, патогенеза, дозировок препаратов, лечебных рекомендаций и соблюдения режима терапии у врачей и лиц, осуществляющих уход [43], что делает настоятельной необходимостью оптимизации коммуникации между медицинским персоналом и родственниками больного. Частота и качество контакта между врачом и пациентом или ухаживающим лицом являются основными факторами, предопределяющими приверженность лечению [59, 43].

Важную роль в соблюдении режима терапии играют эффективность и переносимость принимаемого антидементивного средства. Так, доля австрийских пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, через 6 и 12 месяцев прекративших прием назначенных им средств для лечения деменции, составила 34,0 % и 58,5 % соответственно, однако у принимавших ривастигмин показатель обрыва терапии был наиболее высоким (67,3%), а у лечившихся мемантином — наиболее низким (45,0%) [25]. Снижение приверженности терапии, вероятно, является следствием наличия значимых побочных эффектов [15].

Существенным фактором, детерминирующим приверженность лечению и длительность терапии больных, страдающих БА, являются отношение и убеждения самих лечащих врачей. Так, Massoud et al. [38] обнаружили проблемы долгосрочной мотивации к терапии у врачебного персонала, обусловленные точкой зрения в отношении оценки эффективности имеющихся в распоряжении вра-

чей лекарственных средств: доктора, подобно родственникам, нередко не считают стабилизацию состояния большим успехом предпринимаемых ими усилий, что, несомненно, оказывает влияние на выбор терапевтической тактики. Так, если доля антидементивных средств во всем объеме прописанных неврологами препаратов больным болезнью Альцгеймера, составляет 49 %, то у семейных врачей этот показатель равняется всего 9 % [37]. В целом, антидементивную терапию получают менее 20 % пациентов [37] при одновременном избыточном назначении нейролептиков [24, 39].

Причины такого недостаточного или ошибочного ведения больных разнообразны, к ним можно отнести недостаточную осведомленность врачей о современных клинических рекомендациях по диагностике и лечению болезни Альцгеймера (см. «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии болезни Альцгеймера» [5]), отрицание роли антидементивных средств как препаратов базовой терапии болезни Альцгеймера, в особенности, врачами первичного звена здравоохранения, недостатки и очевидные пробелы в учебных программах базового и постдипломного образования, позднюю диагностику деменций, недостаточность финансирования и скептическую оценку эффективности антидементивных препаратов [29] и многое другое.

Таким образом, долгосрочная терапия деменций представляет собой серьезную медицинскую, социально-психологическую и общественную проблему, от решения которой зависит качество оказания помощи пациентам, страдающим деменцией. Скептическое отношение к имеющимся в настоящее время в распоряжении врачей препаратам как со стороны родственников больных, так и со стороны медицинского персонала играет роль одного из ключевых факторов низкой приверженности терапии у лиц, страдающих болезнью Альцгеймера, следствием которой становится возрастание затрат на организацию ухода за больными и увеличение падающей не ухаживающее лицо нагрузки. Применение антидементивных препаратов, в частности, акатинола мемантина, приводит к уменьшению общих экономических затрат, что несомненно следует учитывать при разработке стратегии организации помощи пациентам, страдающим болезнью Альцгеймера.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России. *Качественная клиническая практика*. — 2009. — №1. — С. 3-28.
2. Белоусов Ю.Б., Чикина Е.С., Медников О.И. Фармакоэкономические аспекты лечения деменции в РФ. — «РМЖ». — 2005. — № 20. — Т. 18. — С. 96-102.
3. Гаврилова С.И. Психические расстройства при первичных дегенеративных (атрофических) процессах головного мозга // *Руководство по психиатрии*. Под ред. А.С.Тиганова. — М.: Медицина. — 1999. — С. 57-117.
4. Любов Е. Б. Мемантин при болезни Альцгеймера: клиническая и экономическая позиции. *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2008.
5. Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр психического здоровья». *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Альцгеймера*. — Москва. — 2013. — 28 с.
6. Случевская С.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика и организация медико-социальной помощи психически больным пожилого возраста в Санкт-Петербурге: ав-

- тореферат дис. ... кандидата медицинских наук. — Санкт-Петербург. — 2008. — 28 с.
7. Agnew SK, Morris RG: The heterogeneity of anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease: a review of the literature and a proposed model. — *Aging Ment Health*. — 1998. — Vol. 2. — P. 7-19.
 8. Alzheimer's Association and National Alliance for Caregiving. — *National Survey*. — 2004.
 9. Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures, Alzheimer's Association, Alzheimer's & Dementia. — 2014. — Vol. 10, Issue 2.
 10. Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures. — 2011. — www.alz.org
 11. Alzheimer's Society. Dementia UK: Update, Second Edition. — 2014. — 114 p.
 12. Antoine C, Antoine P, Guernonprez P, Frigard B: Awareness of deficits and anosognosia in Alzheimer's disease (in French). — *Encephale*. — 2004. — Vol. 30. — P. 570-577.
 13. Banning M: Older people and adherence with medication: a review of the literature. *Int J Nurs Stud*. — 2008. — Vol. 45. — P. 1550-1561.
 14. Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol*. — 2001. — Vol. 51. — P. 615-622.
 15. Bassil N, Grossberg GT: Novel regimens and delivery systems in the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. — 2009. — Vol. 23. — P. 293-307.
 16. Beckman AG, Parker MG, Thorslund M: Can elderly people take their medicine? *Patient Educ Couns*. — 2005. — Vol. 59. — P. 186-191.
 17. Bickel H: Epidemiologie dementieller Erkrankungen und ihre Auswirkungen auf das Sozial- und Gesundheitswesen. In: *Psychogeriatric in Europa — Modelle für Deutschland*. Rottenburg-Stuttgart: Akademie der Diuzese. — 1995. — P. 7-16.
 18. Birks J, Harvey RJ: Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. — 2006. — CD001190.
 19. Borah B, Sacco P, Zarotsky V: Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving orBlais L, Kettani FZ, Perreault S, Leroux JC, Forget A, Kergoat MJ: Adherence to cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. — 2009. — Vol. 57. — P. 366-368.
 20. Clare L, Goater T, Woods B. Illness representations in early-stage dementia: a preliminary investigation. — *Int J Geriatr Psychiatry*. — 2006. — Vol. 21. — P. 761-767.
 21. Corsonello A., Pedone C., Lattanzio F., Lucchetti M., Garasto S., Carbone C., Greco C., Fabbietti P., Incalzi RA: Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. — *Ther Clin Risk Manag*. — 2009. — Vol.5. — P.209-216.
 22. Cotrell V., Wild K., Bader T.: Medication management and adherence among cognitively impaired older adults. — *J Gerontol Soc Work*. — 2006. — Vol. 47. — P. 31-46.
 23. Dementia: An Austrian Cohort Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013. — Oct 9.
 24. Gadzhanova S., Roughead L., Mackson J.: Anticholinesterase duration in the Australian veteran population. *Aust NZ J Psychiatry*. — 2010. — Vol. 44. — P. 469-474.
 25. Haider B., Schmidt R., Schweiger C., et al. Medication Adherence in Patients With
 26. Hallauer J. Wirklichkeit der Pharmakotherapie bei Heimbewohnern mit Demenz — Ergebnisse einer neuen Felduntersuchung in 23 Pflegeheimen, *Krankenpflege Journal*. — 2005. — Vol. 43. — P. 206.
 27. Hansen R.A., Gartlehner G., Webb A.P., et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systemic review and meta-analysis. — *Clin Intervent Aging*. — 2008. — Vol. 3. — P. 211-225.
 28. Hanyu H., Sakurai H., Hirao K., Shimizu S., Iwamoto T.: Unawareness of memory deficits depending on cerebral perfusion pattern in mild cognitive impairment. — *J Am Geriatr Soc*. — 2007. — Vol. 55. — P. 470-471.
 29. Herrmann N., Binder C., Dalziel W., Smyth S., Camacho F.: Persistence with cholinesterase inhibitor therapy for dementia: an observational administrative health database study. — *Drugs Aging*. — 2009. — Vol. 26. — P. 403-407.
 30. Hill J., Fillit H., Thomas S.K., Chang S.: Functional impairment, healthcare costs and the prevalence of institutionalisation in patients with Alzheimer's disease and other dementias. — *Pharmacoeconomics*. — 2006. — Vol. 24. — P. 265-280.
 31. Howe E.: Improving the quality of life in patients with Alzheimer's disease. — *Psychiatry (Edmont)*. — 2008. — Vol. 5. — P. 51-56.
 32. IMS HEALTH, Institut fuer medizinische Statistik, Patientendatenbank Disease Analyzer, 2006 Cit. nach Jagsch Ch. Wo stehen wir in der Behandlung mit Antidementiva? Antidementive Therapie bei kognitiven Symptomen und Verhaltensstörungen bei Demenz. LSF Graz. Gerontopsychiatrischer Samstag. — 2010.
 33. Jones R.W., Bayer A., Inglis F., Barker A., Ravinder Ph. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease *Int. J. Geriatr. — Psychiatry*. — 2007. — Vol. 22. — P. 258-262.
 34. Kairuz T., Bye L., Birdsall R., Deng T., Man L., Ross A., Samarasingha I., Tautolo E.: Identifying compliance issues with prescription medicines among older people: a pilot study. — *Drugs Aging*. — 2008. — Vol. 25. — P. 153-162.
 35. Kashiwa Y., Kitabayashi Y., Narumoto J., Nakamura K., Ueda H., Fukui K.: Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. — *Psychiatry Clin Neurosci*. — 2005. — Vol. 59. — P. 697-704.
 36. Kraft E., Marti M., Werner S., Sommer H. Cost of dementia in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. — 2010. — 140: w13093 (Update: 2011).
 37. Kroger E., van Marum R., Souverein P., Egberts T.: Discontinuation of cholinesterase inhibitor treatment and determinants thereof in the Neth-

- erlands: a retrospective cohort study. — *Drugs Aging*. — 2010. — Vol. 27. — P. 663-675.
38. Massoud F., Belleville S., Bergman H., Kirk J., Chertkow H., Nasreddine Z., Joannette Y., Freedman M.: Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: part B, therapy. *Alzheimers Dement.* — 2007. — Vol. 3. — P. 283-291.
 39. Massoud F., Dorais M., Charbonneau C., Lescrauwaet B., Boucher J.M., LeLorier J.: Drug utilization review of cholinesterase inhibitors in Quebec. — *Can J Neurol Sci.* — 2008. — Vol. 35. — P. 508-509.
 40. Massoud F., Gauthier S.: Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. — *Curr Neuropsychopharmacol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 69-80.
 41. McShane R., Areosa S.A., Minakaran N.: Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* — 2006. — Vol. 16: CD003154.
 42. Michon A., Deweer B., Pillon B., Agid Y., Dubois B.: Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. — *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 1994. — Vol. 57. — P. 805-809.
 43. Molinuevo J.L., Hernandez B.: Assessment of the information provided by the medical specialist on Alzheimer's disease and that retained by the patient caregivers. — *Neurologia.* — 2012. — Vol. 27. — P. 453-471.
 44. Molinuevo J.L., Hernandez B.: Profile of the informal carer associated with the clinical management of the Alzheimer's disease patient refractory to symptomatic treatment of the disease. — *Neurologia.* — 2011. — Vol. 26. — P. 518-527.
 45. Monsch A.U., Buela C., Hermelink M., Kressig R.W., Martensson B., Mosimann U., Muri R., Vogeli S., von Gunten A., Schweizer Expertengruppe Konsensus 2012 zur Diagnostik und Therapie von Demenzkranken in der Schweiz. — 2012.
 46. National Clinical Practice Guideline Number 42 National Collaborating Centre for Mental Health. A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. — *The British Psychological Society and Gaskell.* — 2007.
 47. Osterberg L., Blaschke T.: Adherence to medication. — *N Engl J Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 487-497.
 48. Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N., Ott B.R., Graham S.M., Olin J.T., McDonald S.: Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. — *Am J Geriatr Psychiatry.* — 2006. — Vol. 14. — P. 704-715.
 49. Reed B.R., Jagust W.J., Coulter L.: Anosognosia in Alzheimer's disease: relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. — *J Clin Exp Neuropsychol.* — 1993. — Vol. 15. — P. 231-244.
 50. Riepe M.W., Ibach B.: Neurological and psychiatric practitioners' views on Alzheimer's disease and treatment thereof. *Dement Geriatr Cogn Disord.* — 2008. — Vol. 26. — P. 541-546.
 51. Roberts J.S., Connell C.M.: Illness representations among first-degree relatives of people with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* — 2000. — Vol. 4. — P. 129-136; discussion 127-128.
 52. Rountree S.D., Chan W., Pavlik V.N., Darby E.J., Siddiqui S., Doody R.S.: Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther.* — 2009. — Vol. 1. — P. 7.
 53. Ruof J. et al.: Diffusion of innovations: treatment of Alzheimer's disease in Germany. — *Health Policy.* — 2002. — Vol. 60. — P. 59-66.
 54. Rychlik R.: Gutachten ueber die Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland Addendum Institut fuer Empirische Gesundheitsökonomie. — 2007. — 79 pp.
 55. Schwalbe O., Scheerans C., Freiberg I., Schmidt-Pokrzywniak A., Stang A., Kloft C.: Compliance assessment of ambulatory Alzheimer patients to aid therapeutic decisions by healthcare professionals. *BMC Health Serv Res.* — 2010. — Vol. 10. — P. 232.
 56. Schweizerische Alzheimervereinigung/gfs.bern. Leben mit Demenz in der Schweiz — Eckdaten 2 — Aktuelle Versorgung. Studie im Auftrag der Schweizerischen Alzheimervereinigung. — Bern. — 2004.
 57. Sedaghat F., Dedousi E., Baloyannis I., Tegos T., Costa V., Dimitriadis A.S., Baloyannis S.J.: Brain SPECT findings of anosognosia in Alzheimer's disease. — *J Alzheimers Dis.* — 2010. — Vol. 21. — P. 641-647.
 58. Shibata K., Narumoto J., Kitabayashi Y., Ushijima Y., Fukui K.: Correlation between anosognosia and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* — 2008. — Vol. 435. — P. 7-10.
 59. Small G., Dubois B.: A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. *Curr Med Res Opin.* — 2007. — Vol. 23. — P. 2705-2713.
 60. Starkstein S.E., Jorge R., Mizrahi R., Robinson R.G.: A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. — *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2006. — Vol. 77. — P. 719-725.
 61. Tordoff J.M., Bagge M.L., Gray A.R., Campbell A.J., Norris P.T.: Medicine-taking practices in community-dwelling people aged > or =75 years in New Zealand. *Age Ageing.* — 2010. — Vol. 39. — P. 574-580.
 62. Tremont G., Alosco M.L.: Relationship between cognition and awareness of deficit in mild cognitive impairment. — *Int J Geriatr Psychiatry.* — 2011. — Vol. 26. — P. 299-306.
 63. Tseng Ch., Yang Y.-H., Chen Ch.-H.: Clinical adherence of taking memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease in Taiwan. *Alzheimer's and Dementia. j. of the Alzheimer's Ass..* — 2013. — Vol. 9, Issue 4, Supplement. — P. 881.
 64. van der Steen JT.: Dying with dementia: what we know after more than a decade of research. — *J Alzheimers Dis.* — 2010. — Vol. 22. — P. 37-55.
 65. Vogel A., Hasselbalch S.G., Gade A., Ziebell M., Waldemar G.: Cognitive and functional neuroimaging correlate for anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. — *Int J Geriatr Psychiatry.* — 2005. — Vol. 20. — P. 238-246.
 66. Wilcock et al.: Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 stud-

- ies. *Journal of Clinical Psychiatry*. — 2008. — Vol. 69. — P. 341-348.
67. Wilkinson et al. *Analysis of the Effect of Memantine in Reducing the Worsening of Clinical Symptoms in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease*. — *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. — 2007. — Vol. 24. — P. 138-145.
68. Wimo A., Winblad B., Stoeffler A., et al. *Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease*. — *Pharmacoeconomics*. — 2003. — Vol. 21. — P. 327-340.
69. Winblad B., Jones R.W., Wirth Y., et al.: *Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials*. — *Dement Geriatr Cogn Disord*. — 2007. — Vol. 24. — P. 20-27.
70. Wolf-Klein G., Pekmezaris R., Chin L. and Weiner J. *Conceptualizing Alzheimer's disease as a terminal medical illness*. *Am J Hosp Palliat Care*. — 2007. — Vol. 24. — P. 77-82.
71. Wolstenholme J., Fenn P, Gray A., Keene J., Jacoby R., Hope T.: *Estimating the relationship between disease progression and cost of care in dementia*. *Br J Psychiatry*. — 2002. — Vol.181. — P.36-42.
72. World Health Organization. *Dementia: a public health priority*.- WHO. — 2012. (www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/).6]
73. Zanetti O, Solerte SB and Cantoni F. *Life expectancy in Alzheimer's disease (AD)*. — *Arch Gerontol Geriatr*. — 2009. — Vol.49. — P.237-243.
74. <http://www.alz.org/facts/>.
75. <http://www.rxlist.com/namenda-drug/clinical-pharmacology.htm>

Сведения об авторе

Залуцкая Наталья Михайловна — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

«Ваша книга... — лучший подарок для меня» — В.М. Бехтерев (к 159-летию со дня рождения В.М. Бехтерева)

Акименко М.А.¹, Ассер Т. К.²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт
им. В.М. Бехтерева,

²Тартуский университет, Эстония

Резюме. В декабре 2015 г. исполнилось 140 лет со дня рождения Л.М. Пуссеп, а в феврале 2016 г. — 159 лет со дня рождения В.М. Бехтерева. Оба ученых стояли у истоков рождения новой специальности — хирургическая невропатология, в которой определяющее место занимала хирургия опухолей мозга. В статье приводится ранее не публиковавшаяся переписка между двумя учеными.

Ключевые слова: хирургическая невропатология, опухоли мозга, В.М. Бехтерев, Л.М. Пуссеп.

«Your book ... is the best gift for me» — V.M. Bekhterev (Dedicated to the 159th birth anniversary of V.M. Bekhterev)

Akimenko M.A., Asser T.

St.Petersburg V.M.Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Russia,
University of Tartu, Estonia

Summary. In December 2015, the scientific community commemorated the 140th birth anniversary of L.M. Puusepp, and in February 2016 we will mark the 159th birth anniversary of V.M. Bekhterev. Both scientists were among the pioneers of the new specialty — surgical neuropathology, which was focused mainly on brain tumor surgery. The article presents the previously unknown correspondence between the two scientists.

Key words: surgical neuropathology, brain tumors, V.M. Bekhterev, L.M. Puusepp

А.С. Пушкин при чтении переписки Вольтера заметил: «Всякая строчка великого писателя становится драгоценной для потомства. Мы с любопытством рассматриваем автографы, хотя бы они были не что иное, как отрывок из расходной тетради или записка к портному об отсрочке платежа. Нас невольно поражает мысль, что рука, начертывавшая эти смиренные цифры, эти незначительные слова, тем же самым почерком и, может быть, тем же самым пером написала и великие творения, предмет наших изучений и восторгов» [1].

В библиотеке Тартуского университета имеется фонд 39 — L. Puusepp. В нем обнаружены 9 писем В.М. Бехтерева, ранее никогда не публиковавшихся, направленных в адрес его ученика и сподвижника — Людвига Мартиновича Пуссеп. О существовании этих писем нам стало известно от сотрудника Дома Русского Зарубежья им. Александра Солженицына М.Ю. Сорокиной. Получить копии писем помог сотрудник Института психологии Таллиннского университета д.п.н. К.С. Маслов. Изучение писем показало, что по содержанию, целесообразно их разделить на три группы, первую из которых мы представляем в настоящей статье (текст писем приводим без правок).

«Многоуважаемый Людвиг Мартинович.

Адресую к Вам больную, у которой на обходе высказывали предположение о существовании tumor cerebri. У больной, кроме жалоб на головн. боль с левой стороны, болезненность головы чаще

(слово непонятно — М.А.), обнаруживается временами боль (далее чернильное пятно — М.А.) и ног справа, неравномерность рефлексов и слабость правой стороны, слабость памяти. Глаза должно быть еще идет (слово непонятно — М.А.). Наследственность туберкулезная и подозрение насчет чревного люиса. Советую поместить к Вам в отдельную палату (слова отдельная палата — подчеркнуты рукой В.М. Бехтерева — М.А.).

Требуется выяснить и предпринять лечение из средств внутренних, если уместно, конечно, придется остановиться на болеутоляющих, хотя они уже испробованы без пользы, а также на иодистом или ртутном лечении, отвлекающих и в случае надобности оперировать. Но раньше всего надо разобраться в этом случае путем тщательного исследования. С совершеннейшем почтением. В. Бехтерев. 16 июля (год указан в квадратных скобках карандашом — 1912 ?)» [2].

К письму приложен на отдельном листе бумаги адрес, написанный рукой В.М. Бехтерева:

«Петербург

Проф. Людвигу Мартиновичу Пуссепу

Большой проспект 41

11 часов

от В. Бехтерева»

Слова Петербург и Пуссепу — подчеркнуты рукой В.М. Бехтерева).

Вероятно, год в дате письма указан правильно, поскольку известно, что именно в эти годы (с 1910 по 1914 гг.) Л.М. Пуссеп был директором специально организованной нейрохирургической

клиники на 36 кроватей — клинической базы первой в России кафедры хирургической невропатологии Университета при Психоневрологическом институте, расположенной на Большом проспекте Петербургской стороны, д. 41. В отчете ученого секретаря А.В. Гервера о деятельности Психоневрологического института за 1910 год указано, что клиника располагалась в здании бывшей Матвеевской лечебницы [3]. В монографии Г.Ю. Никитенко и В.Д. Привалова (4) указано, что в доме № 41 в 1890-х годах «работала крупная Матвеевская аптека провизора С.И. Майзеля». Изучение материалов ЦГИА СПб. показало, что в 3-х этажном каменном доме № 41 по Большому проспекту Петербургской стороны на 2-ом и 3-ем этажах располагалась частная лечебница, принадлежавшая Марголину, Роговину и Белинкис «квартира № 6». На 2-ом этаже было «17 комнат и кухня», а на 3-ем — «8 комнат». Плата составляла 4 800 рублей в год, «без дров» (5-6). Приведена фотография здания. Однако этот дом до настоящего времени не сохранился, поскольку в 60-х годах прошлого века на этом месте было построено монументальное здание по проекту архитектора Лазарева в стиле неоклассики. Вместе Л.М. Пуссепом в клинике работали Е.И. Воробьева, Р.А. Грекер и М.Г. Гольцман [3]. За 2,5 года работы в этой клинике Л.М. Пуссеп произвел 120 операций по поводу опухолей головного и спинного мозга. Кроме того, были произведены операции по поводу эпилепсии, иссечения гассерова узла, была разработана оригинальная операция для лечения больных с «микроцефалическим идиотизмом» по способу Пуссепса.

Только в 1914 г. на землях, отведенных для строительства Психоневрологического института, удалось закончить возведение здания нейрохирургической и хирургической клиник им. Н.И. Пирогова, которые в декабре 1914 г. в связи с началом I-ой мировой войны были реорганизованы в Петроградский военный госпиталь. Главным врачом первого в России специализированного госпиталя для раненых с травмой нервной системы был Л.М. Пуссеп, а постоянным консультантом — В.М. Бехтерев.

Итак, В.М. Бехтерев направлял больную в нейрохирургическую клинику, расположенную на Большом проспекте Петербургской Стороны, снабдив ее сопроводительным письмом, поскольку эта клиника находилась в другом районе города, вне территории «Царского городка», на которой размещались остальные клиники Психоневрологического Института. Вероятно, для Л.М. Пуссепса то время было периодом сбора и осмысления клинического материала, поскольку с 1911 по 1915 гг. он опубликовал 4 работы, посвященные оперативному лечению опухолей мозга, одна из которых «Оперативное лечение опухолей головного мозга» вышла в 1914 г. в виде небольшой монографии размером в 59 с. [7-10]. Годом позже, в 1915 г., Л.М. Пуссеп публикует работу, в которой рассматривает предложенный им «способ физиологического вылуцивания внутримозжечковых

новообразований» [11]. В том же 1914 г. Людвиг Мартинович напечатал в «Русском враче» статью и относительно второй стороны проблемы, интересовавшей В.М. Бехтерева: «Хирургическое лечение сифилитических поражений центральной нервной системы» [12].

1 марта 1918 г. был создан в структуре Психоневрологического института первый в России Нервно-Хирургический институт на 150 кроватей, директором которого был назначен Л.М. Пуссеп. Этот Институт просуществовал не более полутора лет, однако, сумел накопить уникальный клинический опыт: 500 операций по поводу опухолей головного мозга, 327 — по поводу эпилепсии, 275 — по поводу огнестрельных ранений периферической нервной системы, 150 — по поводу огнестрельных повреждений головного мозга, 72 — по поводу абсцессов головного мозга и 45 операций по поводу огнестрельных повреждений спинного мозга и позвоночника. Опыт, полученный при оперативном лечении 500 больных с опухолями головного мозга, был в дальнейшем использован при написании монографии. В Нервно-Хирургическом институте с Л.М. Пуссепом работали: А.Г. Молотков, П.И. Чаров, К.Н. Сапожков, С.С. Флоринский, А.А. Ярицын и др. Безусловно, что эти достижения, прежде всего, заслуга Л.М. Пуссепса, однако нельзя упускать из вида, что вдохновителем был В.М. Бехтерев, умевший видеть перспективы развития нового направления в психоневрологии.

В 1920 г. Л.М. Пуссеп принял решение эмигрировать в получившую независимость по Тартускому договору Эстонию, но связи между учителем и учеником не прекратились, о чем свидетельствует следующее письмо.

Второе обнаруженное нами письмо, датированное июнем 1927 г.:

«Многоуважаемый Людвиг Мартинович!

Ваша книга о мозговых опухолях — лучший подарок для меня, как руководителя, направлявшего Вас на неврохирургическую деятельность.

Вспоминая прошлое и видя результаты нашей работы, шлю Вам сердечное пожелание дальнейших достижений и глубокую благодарность за посвящение мне Вашего ценного труда.

Собираюсь в начале июля за границу и заеду на несколько дней в Ригу, о чем заблаговременно извещу Вас, может быть и удастся повидаться с Вами при небольшом расстоянии Дерпта от Риги; для поездки в Эстонию я не имею визы.

С полным уважением и приветом. В. Бехтерев. 17 июня 1927 г.» [13].

Но встреча не состоялась по неизвестным нам причинам, а в декабре 1927 г. Владимир Михайлович ушел из жизни.

Что касается монографии, то выяснилось, что она издавалась только на немецком языке и вышла в трех томах: в 1927, 1928, 1929 гг. и является библиографической редкостью. Познакомить нас с ее содержанием любезно согласился академик Эстонской Академии Наук, руководитель де-

партамента неврологии и нейрохирургии, главный нейрохирург Эстонии Томас Карлович Ассер. Ниже приводим присланный им текст.

«Первая обширная монография проф. Людвига Пуусеппа (sic! в тексте — М.А.) в Тарту была опубликована в 1927-1929 г. в трёх частях — «Die Tumoren des Gehirns, ihre Symptomatologie, Diagnostik und operative Behandlung auf Grund eigener Beobachtungen» [14-17]. В 1931 году в Барселоне вышел полный перевод произведения на испанский язык. Пуусепп посвятил монографию, состоящую из 726 страниц, своему учителю В. М. Бехтереву.

Основанная на его личном хирургическом опыте, эта классическая дидактическая книга описывала все известные формы опухолей головного мозга. Данные были основаны на анализе более 500 опухолей, из которых 371 были оперированы радикально, в 64 случаях сделали паллиативную операцию, в 16 случаях опухоли не были обнаружены в ходе операции и диагноз был подтверждён только во время вскрытия.

Первая часть монографии описывает pseudotumor cerebri, опухоли фронтальных долей мозга и лечение опухолей с поражением центральной борозды.

Вторая часть описывает симптоматику и лечение опухолей височной и теменной доли. Также опухоли базальных ядер, таламуса, зрительных нервов, гипоталамо-гипофизарной области и третьего желудочка, среди них хирургическое лечение краниофарингиом.

Подробно описывается этиология, симптоматика, лечение опухолей гипофиза и возможности хирургического лечения супраселлярных опухолей.

В третьей части описываются тройничный нерв и опухоли его ветвей, хирургическое лече-

ние опухолей региона Гассерова узла и опухолей понтоцеребеллярного угла, а также симптоматика и лечение опухолей маленького мозга. Отдельная глава посвящена симптоматике опухоли ствола мозга.

Пуусепп основательно анализирует опухоли Турецкого седла и их хирургическое лечение с помощью нового фронто-орбитального метода, где в случае больших опухолей он советует удалять верхнюю часть орбиты. На этот метод Пуусеппа ссылается Уолтер Данди в своих последующих книгах о хирургии головного мозга.

Второй заслугой Пуусеппа в области опухолей головного мозга можно назвать усовершенствование метода ранее описанного Харви Кушингом — субтемпоральной декомпрессии в случае высокого внутричерепного давления из-за глиом.

Метод Пуусеппа, состоящий из двух этапов, назвали физиологической энуклеацией. В первом этапе проводили краниектомию в предположительной локализации опухоли, вскрывали твёрдую оболочку мозга и зашивали кожу. Далее во втором этапе опухоль было легче обнаружить и удалить без повреждения соседних участков мозга. Метод широко использовался несколько десятилетий».

Присланная Л.М. Пуссепом в 1927 г. монография в качестве подарка ко дню 70-летнего юбилея В.М. Бехтерева, демонстрирует степень уважения, признательности и связи с учителем. Накопленный под руководством академика В. М. Бехтерева многогранный практический опыт и разработка теоретических вопросов нейрохирургии позволили Л.М. Пуссепу создать первоклассную нейрохирургическую клинику в Университете в г. Тарту и заложить основы эстонской школы нейрохирургов.

Литература

1. Цит. по: Букалов А.М. Пушкинская Италия. — СПб. Из-во: Алетейя. — 2004. — С. 284.
2. Библиотека Тартуского университета, Ф. 39. Д. 761. л. 1-3.
3. Гервер А.В. Отчет о деятельности Психоневрологического института за 1910 г// Вестник психологии, криминальной антропологии и гипнотизма. — СПб. — 1911. — Т. VII. — В. III. — С. 1-32.
4. Никитенко Г.Ю., Привалов В.Д. Петроградская сторона, Большой проспект. — СПб. — 2011. — С. 172-174.
5. Центральный государственный исторический архив СПб., фонд 515, опись 1, дело 8958, л. 10 Дело правления С.-Петербургского городского кредитного общества.
6. Центральный государственный исторический архив СПб., фонд 513, опись 102, дело 7313-7315. План дома.
7. Пуссеп Л.М. О ложных опухолях головного мозга//Обозрение психиатрии. — 1913. — № 8-12. — С. 685-700.
8. Пуссеп Л.М. Оперативное лечение опухолей головного мозга. — СПб. — 1914. — 59 с.
9. Пуссеп Л.М. Оперативное лечение опухолей оболочек спинного мозга//Русский врач. — 1911. — № 10. — С.385-390. Библиография 8 назв.
10. Пуссеп Л.М. Успехи хирургии нервной системы за 10 лет//Обозрение психиатрии. — 1913. — №2. — С. 65-78.
11. Пуссеп Л.М. Способ физиологического вылуцивания внутримозжечковых новообразований//Русский врач. — 1915. — № 30. — С. 714
12. Пуссеп Л.М. Хирургическое лечение сифилитических поражений центральной нервной системы//Русский врач. — 1914.- № 11. — С. 361-366.
13. Библиотека Тартуского университета, Ф. 39. Д.761. л. 9.
14. Puusepp, L. Die Tumoren des Gehirns; ihre Symptomatologie, Diagnostik und operative Behandlung auf Grund eigener Beobachtungen. 1. Lief. Tartu — Dorpat. — 1927. — 248 pp. Abb.
15. Puusepp, L. Die Tumoren des Gehirns, ihre Symptomatologie, Diagnostik und operative Behandlung

- auf Grund eigener Beobachtungen, 2 Lief. — Tartu-Dorpat. — 1928. — P. 249-444. Abb.*
16. *Puusepp, L. Die Tumoren des Gehirns, ihre Symptomatologie, Diagnostik und operative Behandlung auf Grund eigener Beobachtungen, 3. Lief. Tartu — Dorpat. — 1929. — P. 445-726,*
17. *Puusepp, L. Los tumores del cerebro: su sintomatología, diagnóstico y tratamiento operatorio. I ed. española trad. por el Emilio Mira. — Barcelona. — 1931. — 661 pp.*

Сведения об авторах

Акименко Марина Алексеевна — д.м.н., профессор, ученый секретарь НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: akimenko-m@yandex.ru

Ассер Томас Карлович — д.м.н., профессор, академик Эстонской Академии Наук, руководитель департамента неврологии и нейрохирургии Тартуского Университета, главный нейрохирург Эстонии, вице-президент европейской ассоциации нейрохирургов. E-mail: Toomas.Asser@klinikum.ee

Резолюция Совета Экспертов по теме: «Перспективы в лечении больных шизофренией»

25 марта 2016 г. в Санкт-Петербурге состоялся Совет экспертов под патронатом Российского общества психиатров, в ходе которого обсуждались актуальные научно-практические вопросы и перспективы развития биопсихосоциального подхода в лечении и реабилитации пациентов, страдающих шизофренией.

В совещании участвовали ведущие эксперты в области психиатрии из Екатеринбурга, Москвы, Санкт-Петербурга, Ставрополя:

Олег Игоревич Боев, Наталья Дмитриевна Букреева, Тамара Михайловна Грицевская, Сергей Кенсаринич Зырянов, Георгий Петрович Костюк, Олег Васильевич Лиманкин, Евгений Борисович Любов, Владимир Аронович Меркель, Сергей Николаевич Мосолов, Николай Григорьевич Незнанов, Олег Викторович Сердюк, Анатолий Болеславович Смулевич, Александр Генрихович Софронов, Виталий Александрович Тадтаев, Андрей Аркадьевич Шмилович, Александр Борисович Шмуклер.

Несмотря на успехи современной медицины, шизофрения и сегодня остаётся серьёзным хроническим психическим заболеванием, приводящим к значимым клиническим и социально-экономическим последствиям: неудовлетворительная приверженность пациентов к терапии повышает риск развития негативных исходов заболевания, включая рецидивы, повторные госпитализации, длительную социально-трудоуловую дезадаптацию (почти 2/3 больных — инвалиды, 60% — трудоспособного возраста), суициды и, соответственно, увеличивает социально-экономическое бремя заболевания. Более 60% бремени шизофрении в Российской Федерации составляют не прямые затраты, в том числе: потери ВВП, выплаты в связи с временной нетрудоспособностью, пенсии по инвалидности. Соотношение медицинских и социальных потерь при шизофрении (1:3) подчеркивает важность ресурсосберегающего биопсихосоциального подхода, вписанного в современную парадигму психиатрической помощи, обращенной к личностно-социальному восстановлению пациентов и снижению бремени их семей на фоне медикаментозной стабилизации активного процесса.

В связи с этим длительная непрерывная поддерживающая психофармакотерапия в сочетании

с психосоциальной реабилитацией, направленные на формирование стойкой ремиссии и предупреждение рецидивов заболевания, восстановление оптимального уровня функционирования, имеет особое значение и является основным методом лечения шизофрении и главной предпосылкой для создания условий социального выздоровления больных.

Принимая во внимание эволюцию целей в терапии шизофрении, все более сфокусированных на ре-социализацию пациентов, внедрение новых методов современной психофармакотерапии, в частности, более широкое и раннее назначение инъекционных пролонгированных антипсихотиков II поколения, расширяет возможности и оптимизирует успех лечения шизофрении в силу их доказанного влияния на сокращение сроков госпитализации, снижение частоты рецидивов и улучшение социального функционирования пациентов.

На сегодняшний день в мировой психиатрической практике применяются инъекционные пролонгированные антипсихотики II поколения — препараты рисперидона, палиперидона, оланзапина и арипипразола.

Эксперты отмечают, что применение препаратов данной группы особенно обосновано у пациентов на ранних стадиях заболевания, с перспективой социальной адаптации. Первые 5 лет заболевания рассматриваются, как критический период в отношении клинических и социальных последствий болезни и чрезвычайно важно на этом этапе обеспечить интенсивную биопсихосоциальную помощь больным, направленную на улучшение долгосрочного прогноза.

Частота рецидивов у таких пациентов очень высока, ввиду слабого соблюдения режима терапии, а одним из условий благоприятного прогноза заболевания является качество ремиссии, которое связано как с контролем позитивной симптоматики, так и, в большей степени, с эффективностью воздействия терапии на негативные, когнитивные и аффективные симптомы болезни. Важным фактором обеспечения поддерживающей терапии является приверженность больных лечению, что в немалой степени зависит от совокупности эффективности и переносимости психофармакотерапии.

В этом отношении инъекционные атипичные антипсихотики длительного действия отвечают всем современным требованиям и подходам к лечению пациентов, страдающих шизофренией.

В последнее время появилась совершенно новая генерация инъекционных препаратов длительного действия, представителем которой является палиперидона пальмитат с режимом дозирования 1 раз в 3 месяца, фармакологические и клинические характеристики действия которого привлекли особое внимание членов Совета, поскольку впервые на протяжении психофармакологической эры психиатрии терапевтическое вмешательство можно проводить не чаще 4 раз в год.

В ходе Экспертного Совета были рассмотрены следующие вопросы, касающиеся терапии пациентов с диагнозом шизофрения:

— организация и эффективность работы психиатрической службы по оказанию помощи пациентам с шизофренией в России;

— практические клинические, организационные и фармакоэкономические аспекты новых инновационных терапевтических стратегий с затратно-эффективным потенциалом как средством ресурсосбережения в психиатрических службах;

— перспектива внедрения в клиническую практику недавно разработанной лекарственной формы инъекционного палиперидона с замедленным высвобождением с режимом дозирования один раз в 3 месяца. Его использование позволит существенно увеличить интервал между инъекциями по сравнению с другими, применяемыми в настоящее время пролонгированными формами антипсихотиков, требующими ежемесячного введения.

Новая форма пролонгированного антипсихотика II поколения объединила в себе преимущества сверхдлительного действия дюрантной формы с высокой эффективностью и безопасностью атипичных антипсихотиков, чем расширила возможности длительной терапии больных шизофренией, и может быть эффективно использована для пациентов, страдающих шизофренией, которые особенно подвержены повышенному риску рецидива (плохая приверженность) или с плохой переносимостью типовой терапии (включая депонированные формы типичных нейролептиков). Результаты плацебо контролируемого исследования показали, что 93% пациентов находились в стабильной ремиссии более 1 года, а среднее время до развития рецидива составило 274 дня.

Применение инъекционных пролонгированных форм атипичных антипсихотических препаратов

также продемонстрировало фармакоэкономическое преимущество проведения такой терапии.

Фармакоэкономическое моделирование продемонстрировало экономию бюджетных средств, увеличение прямых затрат на лечение шизофрении при значительном сокращении не прямых потерь бюджета, а именно преимуществ палиперидона пальмитата с режимом дозирования один раз в 3 месяца перед палиперидоном пальмитатом кратностью применения 1 раз в месяц за счет выгоды более 200 тыс. рублей в пересчете на 100 пациентов в течение года в стране за счет удлинения интервала инъекционных визитов при сходной действенности препаратов. В ряде регионов фармакоэкономическая выгода составит более 500 тыс. рублей на 100 пациентов.

Ресурсосберегающий потенциал инъекционных препаратов сверхдлительного действия может быть востребован психиатрической помощью, ориентированной на личностно-социальное восстановление пациентов с шизофренией на фоне адекватной поддерживающей фармакотерапии.

Таким образом, инъекционный палиперидон с режимом дозирования один раз в 3 месяца может быть использован в лечении пациентов, страдающих шизофренией, которые ранее были стабилизированы на терапии препаратом Ксеплион менее 4 месяцев, нацеленных на длительное поддержание ремиссии и в силу географических условий имеющих ограниченный доступ к медицинской помощи. Кроме того, выигрывается время для решения других важных лечебных задач, таких как психосоциальное восстановление, профессиональная реабилитация, прекращение курения, лечение сопутствующих заболеваний и общее поддержание состояния здоровья.

Участники Совета считают, что проблема преемственности терапии атипичными инъекционными препаратами пролонгированного действия больных шизофренией может быть решена за счет более широкого их назначения уже в период обратного развития манифестных проявлений заболевания и становления ремиссии в стационаре с последующим продолжением лечения на амбулаторном этапе.

Формирование подходов к решению вопроса о подборе амбулаторной поддерживающей терапии должно проводиться уже на стационарном этапе. Инициация лечения данной группой препаратов может проводиться также в амбулаторном звене и в дневном стационаре в силу доказанной безопасности, высокой эффективности и стабильного действия препаратов.

Научно доказанный клинический и ресурсосберегающий потенциал инъекционных атипичных антипсихотиков длительного действия открывает новые возможности: психосоциального восстановления больных шизофренией за счет оптимизированного соотношения риск / польза при улучшении приверженности к длительному лечению; к более интенсивной деинституциализации и развитию стационар замещающих технологий в усло-

виях биопсихосоциального подхода в лечении душевных расстройств; создание форм переходного жилья и общественных форм поддержки больных для самостоятельного функционирования в сообществе; и позволяет достичь больших успехов в терапии больных, страдающих шизофренией. Становится крайне актуальным дальнейшее накопление данных о применении препаратов в рутинной клинической практике.

Резолюция научно-практической конференции с международным участием «Наука и практика российской психотерапии и психиатрии: достижения и перспективы развития»

Научно-практическая конференция с международным участием «Наука и практика российской психотерапии и психиатрии: достижения и перспективы развития», в которой приняли участие около 500 специалистов из различных регионов Российской Федерации и зарубежных стран, прошла в Санкт-Петербурге 5-6 февраля 2016 года в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Участники конференции констатировали, что развитие современной науки и практики в области психотерапии, психиатрии и наркологии определяется имеющимися достижениями, результатами исследований, организационными аспектами и нормативно-правовой базой. Однако имеется ряд острых насущных проблем, которые затрудняют оказание медицинской помощи населению, не имеют очевидного решения и являются предметом споров специалистов различного профиля, ученых, организаторов здравоохранения. Новые подходы в диагностике и классификации психических расстройств, многомерный анализ соматического и психического состояния пациента, учет психологических особенностей и социального функционирования, необходимость повышения качества жизни, внедрение новых технологий и реформ в области охраны психического здоровья требуют от специалистов различных направлений выработки единых компромиссных решений по многим вопросам и являются приоритетным направлением.

Основными вопросами конференции стали рассмотрение результатов и достижений, полученных в научной сфере и обобщенный практический опыт на современном этапе развития психотерапии психиатрии и наркологии, границы и взаимопроникновение этих дисциплин, уточнение областей компетенции, алгоритмов и технологий диагностики, лечения и обучения специалистов.

Участники конференции считают, что дальнейшее совершенствование психотерапевтической, психиатрической и наркологической помощи требует реализации следующих направлений:

Совершенствовать профессиональное обучение специалистов, оказывающих медицинскую

помощь, включая в программы и стратегии лечения методы, репрезентативные с позиции доказательной медицины.

Внести изменения в нормативно-правовую базу, регламентирующую порядок оказания психотерапевтической помощи. Особое внимание уделить нормированию нагрузки, кадровому обеспечению, вопросам сертификации.

Предложить поправки к Федеральному закону от 28 декабря 2013 г. № 442-ФЗ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации», с целью сохранить психиатрическую и др. медицинскую помощь тяжело больным и инвалидам, находящимся в стационарных медико-социальных учреждениях.

Усиливать роль профессиональных сообществ в регуляции деятельности специалистов, организации, оценки качества психотерапевтической, психиатрической помощи.

Вести активные научные исследования на основе принципов доказательной медицины, обеспечивающие развитие специальностей в соответствии с отечественными и зарубежными достижениями.

Способствовать формированию междисциплинарных направлений, объединяющих компетенции психиатров, психотерапевтов, наркологов со специалистами, развивающими фундаментальные направления медицины.

Способствовать трансляции современных достижений в клиническую практику.

Усовершенствовать стандарты оказания психиатрической и наркологической помощи в соответствии с современными достижениями медицинской науки, а также принципами доказательной медицины и качественной клинической практики (GCP).

*Н.Г. Незнанов,
директор СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева,
президент Российского общества психиатров,
главный внештатный специалист-эксперт
по психиатрии Росздравнадзора,
президент Всемирной ассоциации
динамической психиатрии,
доктор медицинских наук, профессор*

Уважаемые коллеги!**Предлагаем Вашему вниманию
ВЫЕЗДНЫЕ ПРОГРАММЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ!**

Начиная с 2001 г. Института им. В.М. Бехтерева проводит выездные программы в различных регионах РФ и ближнего зарубежья. За это время подготовлено более 2000 студентов. Выпускники нашего института имеют высокий неформальный статус при приеме на работу в лечебные учреждения, так как все программы ориентированы на формирование необходимых профессиональных навыков и знаний. Преподавательский состав нашего института насчитывает около полусотни докторов наук, столько же кандидатов наук. Все преподаватели являются практикующими специалистами. К составлению каждого цикла мы подходим ответственно и индивидуально, исходя из запросов и интересов клиента, специфики группы обучающихся, поэтому каждый цикл можно считать эксклюзивным.

Отдел региональных программ Института им. В.М. Бехтерева проводит обучение по следующим специальностям: «психотерапия», «медицинская (клиническая) психология», «психиатрия» «психиатрия-наркологию», «неврология»

В 2016–2017 гг. запланированы и проводятся выездные образовательные программы в следующих городах: Краснодар, Новосибирск, Иркутск, Улан-Удэ, Чита, Ростов-на-Дону, Казань, Нижний Новгород.

Всю интересующую Вас информацию по срокам циклов, порядке поступления, и другим вопросам, вы можете узнать, **позвонив куратору в Вашем регионе.**

- г. Краснодар:** Марина Геннадьевна Добрякова +7 (918) 322-32-44, +7 (961) 855-53-56, marinadobryakova@mail.ru
- г. Новосибирск:** Татьяна Петровна Пушкина, Анна Викторовна Пушкина +7 (905) 958-81-32, +7 (952) 933-52-28 pushkina.nsk@gmail.com, anna.pushkina.nsk@gmail.com
- г. Улан-Удэ:** Лариса Баировна Сансанова +7 (3012) 41-90-13, +7 (924) 655-28-82, sansanova_laris@mail.ru
- г. Иркутск:** Ольга Михайловна Шеметова + 7 (908) 651-76-47, +7 (914) 936-13-89 omshemetova@mail.ru
- г. Чита:** Антонина Валерьевна Говорущкина + 7(914) 523-06-20, govorushkina.antonina@mail.ru
- г. Казань, Нижний Новгород** Феликс Робертович Банщиков +7 (910) 145-70-12, frobans@gmail.com
- г. Ростов-на-Дону:** Игорь Николаевич Хмарук, Сергей Владимирович Задорожный +7 (961) 318-68-68 info@neurolex.ru, ihmaruk@mail.ru

Приглашаем к сотрудничеству! Если Вы хотите стать представителем Института им. В.М. Бехтерева, организовывать высококлассное и интересное обучение для профессионалов напишите нам в Отдел региональных программ!

Если Вы руководитель и планируете повысить квалификацию сотрудников Вашего предприятия в Вашем городе, необходимо отправить предварительную заявку с указанием специальности, количества слушателей, предполагаемых сроков обучения на наш адрес e-mail: Rp.bekhterev@gmail.com или оставить заявку по телефону +7 (921) 897-80-48.

- Руководитель отдела: **Ремесло Марина Борисовна**
менеджер отдела: **Бабахина Анна Владимировна**
Телефон: **+7 (921) 897-80-48, +7 (812) 670-02-63 (факс)**
E-mail: **Rp.bekhterev@gmail.com**
Сайт: **http://www.bekhterev.ru** раздел Выездное обучение

ОБНОВЛЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К СОДЕРЖАНИЮ И ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Общие требования

1. К рассмотрению принимаются работы, ориентированные на тематические рубрики журнала (психиатрия, психотерапия, медицинская психология, наркология) и соответствующие настоящим требованиям. Все материалы рецензируются. Не принимаются статьи, которые уже напечатаны в других изданиях или направлены для публикации в другие издательства. В печатных экземплярах рукописей в конце статьи должны быть подписи всех авторов.

2. В конце статьи должна быть представлена следующая информация: ФИО всех авторов полностью, ученая степень и звание (если есть), должность и место работы полностью, а также электронная почта (E-mail) каждого автора на русском и английском языках.

3. Присылаемые статьи должны быть написаны на русском языке и представлены в печатном экземпляре и в электронном виде на компьютерном диске или флэш-карте (страница А4, через 1,5 интервала, шрифт Times New Roman, кегль 12, автоматическая расстановка переносов, выравнивание по ширине). Поля страницы: слева — 3 см, справа — 1 см, сверху и снизу — 2 см, нумерация страниц внизу справа.

4. Обязательно должны быть представлены на русском и английском языках аннотации статьи (не более ½ страницы), включающие ее название, авторов, название учреждения, кратко изложенные результаты работы и ключевые слова к статье.

5. Статья, таблицы, рисунки (графики), информация об авторах и аннотации подаются одним файлом. Название файла состоит из фамилии первого автора.

6. Желательным является полный перевод статьи (не только резюме) на англ. язык. Данные работы будут иметь приоритет при формировании очереди на публикацию.

Структура статьи

1. Название статьи по центру жирным шрифтом.

2. Фамилия и затем инициалы (фамилии) автора (авторов) по центру жирным шрифтом.

3. Полное название учреждения (учреждений) по центру курсивом с указанием города, если из названия учреждения этого не следует.

4. В случае, когда соавторы представляют более одного учреждения, рядом с фамилией каждого автора должна стоять цифровая сноска (или звездочка), указывающая на его принадлежность к конкретному учреждению.

5. Оригинальные исследования должны иметь разделы: введение, цель (задачи), материалы и методы, результаты (обсуждение), выводы. Теоретические, проблемные, дискуссионные и обзорные работы могут иметь иные разделы. Краткие сообщения печатаются без подразделения их на части и без рисунков.

6. После текста статьи приводится список литературы (пристаетый библиографический список) согласно действующему ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления». Цитируемая литература нумеруется и приводится в алфавитном порядке. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы. При использовании большого количества литературных источников номер ссылки в тексте статьи заключается в квадратные скобки и должен соответствовать нумерации в списке литературы.

Таблицы, рисунки, диаграммы

1. Таблицы должны быть оформлены корректно и включаются в текст самой статьи. Таблицы нумеруются и имеют название.

2. Рисунки (диаграммы, графики) нумеруются, имеют название, не должны повторять материалы таблиц и включаются в текст самой статьи в черно-белом варианте.

3. Статья не должна изобиловать таблицами, рисунками и графиками. Эти формы включаются лишь при настоятельной необходимости для полноты изложения материала.

Прочие условия

Статья, не соответствующая требованиям, к публикации не принимается. Редакция оставляет за собой право редактировать текст при обнаружении технических или смысловых дефектов либо возвращать статью автору для исправления или сокращения, в том числе при наличии значительного количества грамматических ошибок. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста. Отклоненные работы и прочие материалы не возвращаются. Автору может быть предоставлен текст отрицательной рецензии на статью. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Объем публикации

<i>Вид публикации</i>	<i>Кол-во тысяч знаков*</i>	<i>Кол-во источников литературы</i>
Научный обзор	до 40	до 70
Проблемная статья, статья в «Дискуссионном клубе»	до 40	до 25
Оригинальное исследование	до 30	до 20
Статьи в другие разделы	до 30	до 10
Краткое сообщение	до 12	до 5
Рецензия на монографию, учебник	до 6	-

*- Вместе с аннотациями, информацией об авторах, списком литературы, таблицами. Приведено максимально допустимое количество знаков, превышение которого может повлечь отказ в публикации работы.

Дополнительное требование (желательно) к авторам статей и комментариев. Основные пользователи зарубежных научных ресурсов являются в основном англоязычными. В связи с этим библиография (список литературы, References) должна быть составлена не только на русском языке (для источников на русском), но и переведена на английский (в скобках после русского варианта ссылки на источник) или транслитерирована на латиницу. К сожалению, кириллический шрифт не предусмотрен в зарубежных системах. Перевод источника литературы в библиографии может быть представлен следующим способом:

Авторы (транслитерация) → перевод заглавия статьи на английский язык (в квадратных скобках) → название русскоязычного источника (книга, журнал), транслитерация → перевод названия источника на английский (в квадратных скобках; для журналов можно не делать) → выходные данные с обозначением на англ. языке либо только цифровые данные → указание на язык статьи после ее описания (In Rus).

С материалами выпусков журнала вы можете ознакомиться на сайте www.bekhterev.ru

Справки в Санкт-Петербурге:

тел./факс: +7 (812) 412-72-53, e-mail: ppsy@list.ru — Макаров Игорь Владимирович.

Статьи направлять по адресу: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3, НИПНИ им. В.М. Бехтерева — ответственному секретарю журнала «Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева», д.м.н. И.В. Макарову (отделение детской психиатрии).

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА

на научно-практический рецензируемый журнал

«Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.
Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» —

70232 (полугодовая подписка)

Селинкро

Налмефен таблетки 18 мг

первое средство для снижения потребления алкоголя*

СЕЛИНКРО
УНИКАЛЬНЫЙ
МОДУЛЯТОР
ОПИОИДНОЙ
СИСТЕМЫ
ДВОЙНОГО
ДЕЙСТВИЯ^{1,2}



СЕЛИНКРО
РАЗРЫВАЕТ
ПОРОЧНЫЙ КРУГ
НЕПРЕРЫВНОГО
ПЬЯНСТВА^{3,4}



СЕЛИНКРО
СОКРАЩАЕТ
ПОТРЕБЛЕНИЕ
АЛКОГОЛЯ
НА 67%
В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА^{5**}



СЕЛИНКРО
ЛЕГКО НАЗНАЧИТЬ
И ЛЕГКО
ИСПОЛЬЗОВАТЬ^{6,7,8,9}



ЛП-003001

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СЕЛИНКРО (SELINCRO®)

СЕЛИНКРО (НАЛМЕФЕН)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 18 мг.

Показания к применению: Снижение потребления алкоголя у взрослых пациентов с алкогольной зависимостью, имеющих высокий риск злоупотребления алкоголем (>60 г чистого алкоголя в сутки для мужчин и >40 г для женщин), при отсутствии физических проявлений синдрома отмены или необходимости проведения немедленной детоксикации. Селинкро рекомендуется применять в сочетании с продолжительной психосоциальной поддержкой, направленной на сохранение приверженности лечению и снижение потребления алкоголя. Препарат назначается после 2-х недель наблюдения за пациентом с сохраняющимся высоким риском злоупотребления алкоголем.

Противопоказания: Гиперчувствительность к налмефену или любому из компонентов препарата; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Применение у пациентов, принимающих в настоящее время опиоидные анальгетики. Текущая или недавняя опиоидная зависимость. Острые симптомы отмены опиоидов. Подозрение на недавний прием опиоидов. Тяжелая печеночная недостаточность. Тяжелая почечная недостаточность. Синдром отмены алкоголя (включая галлюцинации, судороги и алкогольный делирий) в недавнем прошлом. Детский и подростковый возраст (до 18 лет). Беременность, период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы: Перед назначением Селинкро врачу необходимо оценить клиническое состояние пациента и уровень потребления алкоголя (с его слов). Селинкро назначается по утвержденным показаниям, если через 2 недели после первоначальной оценки у пациента сохраняется сопоставимый с начальным уровень потребления алкоголя. Селинкро применяется по необходимости. Решение о приеме препарата принимает сам пациент: в те дни, когда, по его мнению, высока вероятность употребления алкоголя, за 1-2 часа до этого принимается 1 таблетка Селинкро. Таблетки следует принимать целиком, вне зависимости от приема пищи. Максимальная суточная доза 18 мг.

Побочное действие: Наиболее распространенными нежелательными реакциями в клинических исследованиях были тошнота, головокружение, бессонница и головная боль. Большая часть этих реакций имела легкую или среднюю степень тяжести и отмечалась лишь на начальном этапе лечения. Также наблюдались спутанность сознания и, реже, галлюцинации и диссоциативные расстройства, которые также были легкой и средней степени тяжести и отмечались лишь в первые часы или дни лечения.

Особые указания и меры предосторожности: Селинкро не предназначен для достижения немедленного воздержания от алкоголя. Снижение потребления алкоголя является промежуточной целью на пути к полному воздержанию. Одновременное применение алкоголя и Селинкро не предотвращает развития алкогольной интоксикации. Применение опиоидов: Необходимо соблюдать осторожность в случаях, когда пациенту на фоне лечения Селинкро назначаются препараты, содержащие опиоиды. Врач, назначающий Селинкро, должен рекомендовать пациенту сообщить медицинским работникам о приеме препарата в случаях, когда становится необходимым применение опиоидов, для выработки соответствующей лечебной стратегии (например, необходимо временно отменить Селинкро за 1 неделю до предполагаемого применения опиоидов перед плановой операцией).

Регистрационное удостоверение: ЛП-003001 от 22.05.2015.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ

* Первый лекарственный препарат, зарегистрированный в России, показанием которого является снижение потребления алкоголя.

** Снижение общего потребления алкоголя от исходного уровня в ходе лечения Селинкро в сочетании с психосоциальной поддержкой.

1. Michel et al. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1985;7:175-177. 2. Hillemaier et al. Expert Opin Investig Drugs 2011;20(8):1073-1086. 3. Mann et al. Biol Psychiatry 2013; 73(8): 706-713. 4. Walker & Koob. Neuropsychopharmacology 2008; 33(3): 643-52. 5. Van den Brink et al. Alcohol 2013; 48(5): 570-578. 6. Disulfiram Summary of Products Characteristics. 7. Acamprosate Summary of Products Characteristics. 8. Naltrexone Summary of Products Characteristics. 9. Selnicro Summary of Products Characteristics.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ ПО ВОПРОСАМ СОКРАЩЕНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ
8 800 200 00 08

ЗВОНОК ПО РОССИИ БЕСПЛАТНЫЙ



WWW.МЕНЬШЕПИТЬ.РФ

ООО «ЛУНДБЕК РУС»
109044, Россия, Москва,
2-й Крутицкий переулок, д.18, стр.1
тел.: (495) 380 31 97; факс: (495) 380 3196
www.lundbeck.ru



Селинкро
налмефен



РЕКЛАМА

АКАТИНОЛ.

Если дальше
не вяжется.

Проверено временем

Акатинол – эффективный и безопасный препарат для лечения деменции.
Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол улучшает состояние пациента при:

- когнитивных нарушениях
- снижении повседневной активности
- поведенческих расстройствах
- проблемах общения

Безопасен при длительном применении.



ООО «Мерц Фарма»: 123317, Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555
Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru

Акатинол Мемантин. Регистрационный номер: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: Деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести. Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: Назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели – в дозе 10 мг/сут. В течение 3-й недели – в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели – 20 мг/сут. Побочное действие: Часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: Таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.*

*Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама

РЕКЛАМА