Руководство *по* клинической психофармакологии *для* психотерапевтов

Джон Д. Престон
Джон Х. О'Нил
Мэри К. Талага
Брет А. Мур

РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ ДЛЯ ПСИХОТЕРАПЕВТОВ

HANDBOOK OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY FOR THERAPISTS

JOHN D. PRESTON,
JOHN H. O'NEAL,
MARY C. TALAGA,
BRET A. MOORE

РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ ДЛЯ ПСИХОТЕРАПЕВТОВ

Джон Д. Престон,
Джон Х. О'Нил,
Мэри К. Талага,
Брет А. Мур

Диалектика

Москва · Санкт-Петербург
2022

ББК 52.81я73
Р85
УДК 616.89-085.21

ООО "Диалектика"
Перевод с английского *Ю.В. Максименко*
Научный консультант *М.Б. Сологуб*
По общим вопросам обращайтесь в издательство "Диалектика" по адресу:
info.dialektika@gmail.com, http://www.dialektika.com

Престон, Джон Д., **О'Нил**, Джон Х., **Талага**, Мэри К., и др.

Р85 Руководство по клинической психофармакологии для психотерапевтов. : Пер. с англ. — СПб. : ООО "Диалектика", 2022. — 592 с. : ил. — Парал. тит. англ.

ISBN 978-5-907458-70-3 (рус.)

ББК 52.81я73

Все права защищены.

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на это нет письменного разрешения издательства New Harbinger Publications, Inc.

Copyright © 2021 by John D. Preston, Psy.D., ABPP, John H. O'Neal, MD, Mary C. Talaga, R.Ph., Ph.D., and Bret Moore, Psy.D., ABPP.

All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition of the *Handbook of Clinical Psychopharmacology for Therapists*, 9th Edition (ISBN 978-1-6840-3515-1), published by New Harbinger Publications, Inc.

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, scanning, or otherwise, except as permitted under Sections 107 or 108 of the 1976 United States Copyright Act, without the prior written permission of the Publisher.

Научно-популярное издание

Джон Д. Престон, Джон Х. О'Нил, Мэри К. Талага, и др.

Руководство по клинической психофармакологии для психотерапевтов

Подписано в печать 23.05.2022. Формат 70x100/16
Усл. печ. л. 47,7. Уч.-изд. л. 32,7
Тираж 300 экз. Заказ № 3751

Отпечатано в АО "Первая Образцовая типография"
Филиал "Чеховский Печатный Двор"
142300, Московская область, г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1
Сайт: www.chpd.ru, E-mail: sales@chpd.ru, тел. 8 (499) 270-73-59

ООО "Диалектика", 195027, Санкт-Петербург, Магнитогорская ул., д. 30, лит. А, пом. 848

ISBN 978-5-907458-70-3 (рус.)
ISBN 978-1-6840-3515-1 (англ.)

© ООО "Диалектика", 2022,
перевод, оформление, макетирование

© 2021 by John D. Preston, Psy.D., ABPP,
John H. O'Neal, MD, Mary C. Talaga, R.Ph., Ph.D.,
and Bret Moore, Psy.D., ABPP, 2021

Оглавление

Благодарности 22

Об авторах 23

Часть I. Понятие психофармакологии: основы 27

Глава 1. Введение 29

Глава 2. Интегрированные модели 51

Глава 3. Нейробиология 75

Глава 4. Фармакология 99

Глава 5. Несоблюдение режима приема препаратов 121

Часть II. Клинические синдромы: этиология, диагностика и лечение 129

Глава 6. Предварительное рассмотрение диагноза 131

Глава 7. Депрессивные расстройства 149

Глава 8. Биполярные расстройства 177

Глава 9. Тревожные расстройства 195

Глава 10. Обсессивно-компульсивное расстройство 221

Глава 11. Психотические расстройства 229

Глава 12. Посттравматическое стрессовое расстройство 245

Глава 13. Пограничные расстройства личности 259

Глава 14. Расстройства, вызванные злоупотреблением психоактивных веществ 267

Глава 15. Нарушения цикла "сон — бодрствование" 281

Глава 16. Другие расстройства 295

Часть III. Лекарственные препараты 305

Глава 17. Антидепрессанты 307

Глава 18. Препараты при биполярных расстройствах 343

Глава 19. Анксиолитики 369

Глава 20. Антипсихотические средства 383

Содержание

Отзывы о предыдущих изданиях 20

Благодарности 22

Об авторах 23

Часть I. Понятие психофармакологии: основы 27

Глава 1. Введение 29

История биологической психиатрии 31
Соматическая терапия 33
Последующие открытия 34
Полемика 37
Профессиональные разногласия 38
Сближение биологических и психологических точек зрения 43
Почему важно изучать психофармакологию 47

Глава 2. Интегрированные модели 51

Психология и биология: улица с двусторонним движением 52
Влияние биологических факторов на психологическую функцию 52
Влияние психологических факторов на биологическую функцию 56
Взаимодействие биологических и психологических факторов 59
Практические последствия 60
Специфичность "стимула — реакции" 60
Психодинамика фармакологического лечения 62
Общие значения 63
Личные значения 67
Культурный контекст психофармакологии 71

Глава 3. Нейробиология 75

Нервная система на клеточном уровне 75
Нервная клетка 75

Межклеточное взаимодействие 76
Проводимость и передача 77
Эффекты связывания с рецептором 79
Сквозь синапс: рецепторы и внутриклеточная активность 81
Сбои в активности нейронов 86
Влияние сбоев в активности нейронов 87
Нейроанатомия 87
Структуры мозга 88
Гипоталамус 92
Лимбическая система: "эмоциональный мозг" 92
Обработка информации 92
Реакция "бей или беги" 93
Возвращение к исходному уровню 94
Периферическая нервная система 94
Пути развития психопатологии 96

Глава 4. Фармакология 99

Основные принципы фармакокинетики 100
Всасывание 101
Распределение 102
Биотрансформация 103
Выведение 105
Воздействие лекарств 108
Взаимодействия лекарств 109
Фармакогенетика 111
Фармакогенетика и метаболизм лекарств 112
Фармакогенетика и мембранные транспортеры 113
Фармакогенетика: клиническое и практическое значение 114
Воздействие лекарств на клеточном уровне 115
Специфические рецепторы и активность рецепторов. Действие лекарств и побочные эффекты 116

Глава 5. Несоблюдение режима приема препаратов 121

Часть II. Клинические синдромы: этиология, диагностика и лечение 129

Глава 6. Предварительное рассмотрение диагноза 131

Сложность диагностики 131
Основное заболевание формирует или усиливает характеристики расстройства личности 133
Динамика расстройств личности предрасполагает к основным расстройствам 135
Характеристики расстройства личности отражают ведущее расстройство 136
Динамика расстройства личности влияет на результат лечения основного расстройства 138
Злоупотребление психоактивными веществами 138
Физиологическое заболевание 140
Заболевания и состояния, влияющие на когнитивные функции 144
Заболевания и состояния, влияющие на нейрохимию 146

Глава 7. Депрессивные расстройства 149

Дифференциальная диагностика 149
Большие униполярные депрессивные расстройства 152
Биологические депрессивные расстройства 154
Эффективность медикаментозного лечения 159
Психотические депрессии 160
Рекуррентное и часто повторяющееся большое депрессивное расстройство 161
"Малые" депрессии (стойкие депрессивные расстройства) 161
Сезонное аффективное расстройство 163
Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) 165
Послеродовая депрессия 165
Почему важно выявлять биполярное расстройство 166
Этиология 167
Гипотеза модифицированного моноамина 169
Биологические последствия 171
Лечение 172
Депрессия, устойчивая к лечению 175

Глава 8. Биполярные расстройства 177

Дифференциальная диагностика 177
Биполярное расстройство I 181
Биполярное расстройство II 182
Циклотимическое расстройство 186
Другие биполярные расстройства и связанные с ними заболевания 187
Предлагаемая модель расширения спектра биполярных расстройств 187
Этиология 188
Лечение 193

Глава 9. Тревожные расстройства 195

Дифференциальная диагностика 195
Генерализованное тревожное расстройство 198
Беспокойство, связанное с острыми психологическими стрессорами 199
Специфические фобии 199
Социофобия/социальное тревожное расстройство 199
Агорафобия без паники 199
Состояние тревоги, вызванное физиологическими заболеваниями, употреблением или злоупотреблением психоактивными веществами либо другим психическим расстройством 200
Невротическая тревога 200
Паническое расстройство 201
Этиология 201
Биологические теории 202
Лечение 214
Генерализованное тревожное расстройство 214
Тревога, связанная с острым стрессом 215
Социофобия и специфические фобии 216
Агорафобия без паники 216
Состояния тревоги, вызванные другим заболеванием, злоупотреблением психоактивными веществами или первичным психическим расстройством 217
Невротическая тревога (тревога от внутренних конфликтов) 217
Паническое расстройство 218

Глава 10. Обсессивно-компульсивное расстройство 221
Дифференциальная диагностика 221
Этиология 224
Лечение 226

Глава 11. Психотические расстройства 229
Дифференциальная диагностика 230
Психотическое расстройство, вызванное другим заболеванием 230
Первичные психозы 231
Шизофрения 233
Этиология 236
Дофаминовая модель 237
Глутаматная модель 239
Модель нейроразвития/нейродегенерации 240
Лечение 241

Глава 12. Посттравматическое стрессовое расстройство 245
Дифференциальная диагностика 249
Этиология 251
Привязанность и необходимость повторять 252
Привязанность и ослабленная модуляция аффекта 252
Гипервозбуждение 253
Навязчивые симптомы 253
Острый, токсичный уровень глутамата и кортизола 254
Зажигание 254
Резюме 255
Лечение 255

Глава 13. Пограничные расстройства личности 259
Дифференциальная диагностика 259
Истероидно-дисфорический подтип 261
Шизотипический подтип 262
Гневно-импульсивный подтип 262
Этиология 262

Лечение 264
Предостережения 264

Глава 14. Расстройства, вызванные злоупотреблением психоактивных веществ 267

Дифференциальная диагностика 268
Алкоголь 271
Стимуляторы 274
Опиаты 276
Галлюциногены 278
Другие наркотические вещества 278

Глава 15. Нарушения цикла "сон — бодрствование" 281

Сон 281
Нормальный сон 282
Бессонница 283
Фармакологические интервенции при бессоннице 286
Гигиена сна при бессоннице 288
Кошмарное расстройство 290
Интервенции при кошмарах 291
Апноэ сна 291
Синдром беспокойных ног 292
Фармакологическое лечение апноэ сна и синдрома беспокойных ног 293

Глава 16. Другие расстройства 295

Синдром Туретта 295
Расстройства пищевого поведения 296
Остаточный синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) 299
Самоповреждение 299
Когнитивные расстройства, связанные с деменцией 300
Ожирение 301
Агрессия 302
Хроническая боль 304

Часть III. Лекарственные препараты 305

Глава 17. Антидепрессанты 307

Типы антидепрессантов 308
Трициклические препараты 308
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) 310
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) 312
Ингибиторы обратного захвата норадреналина (ИОЗН) 312
Атипичные антидепрессанты 313
Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) 314
Стимуляторы 315
Механизм действия 317
Дозировка и побочные эффекты 320
Подбор препаратов 322
Этапы лечения 324
Тяжелые побочные эффекты 326
Антидепрессанты и проблема повышения склонности к суициду 329
Депрессия, устойчивая к лечению 329
Обучение пациентов 333
Безрецептурные препараты 333

Глава 18. Препараты при биполярных расстройствах 343

Обзор руководств по лечению 345
Литий 346
Побочные эффекты и их устранение 347
Механизм действия 353
Противосудорожные препараты 354
Побочные эффекты и их устранение: карбамазепин и дивалпроекс 355
Побочные эффекты и их устранение: ламотриджин 356
Другие противосудорожные препараты 357
Нейролептики второго поколения 358
Комбинации медикаментов 359

Продолжительность лечения 361
Обучение пациентов 361
Психотерапевтические трудности 362

Глава 19. Анксиолитики 369

Типы анксиолитиков 371
Бензодиазепины 371
Буспирон 373
Антигистаминные препараты 374
Бета-блокаторы 374
Клонидин 375
Празосин 375
Продолжительность лечения 376
Отмена бензодиазепинов 377
Обучение пациентов 379

Глава 20. Антипсихотические средства 383

Нейролептики первого поколения 384
Побочные эффекты и их устранение 384
Нейролептики второго поколения 389
Другие побочные эффекты 391
Подбор препаратов 392
Длительность лечения 393
Обучение пациентов 395
Психотерапевтические трудности 395

Глава 21. Безрецептурные диетические добавки и растительные продукты 399

Вопросы безопасности при приеме лекарственных препаратов 402

Глава 22. Перспективы: новые методы лечения психических расстройств 405

Кетамин 405
Каннабис 406
Психоделики 407
Противовоспалительные препараты 407

Глава 23. Прекращение приема лекарств 409
Антидепрессанты 410
Психостимуляторы 411
Снотворные средства 411
Нормотимики 412
Противотревожные препараты (бензодиазепины) 413
Нейролептики 413

Глава 24. Красные флаги: когда необходима повторная оценка 415
Отсутствие реакции на препарат 415
Необходимость изменения дозировки 416
Необъяснимый рецидив 417
Возникновение новых состояний и заболеваний 418
Возникновение побочных эффектов 418
Необходимость прекращения лечения 421

Глава 25. Детская и подростковая психофармакология 425
Проблемы диагностики и начала фармакологического лечения детей и подростков 425
Метаболизм лекарственных препаратов у детей и подростков 427
Исследования воздействия препаратов и результатов фармакотерапии на детей 428
Опасения по поводу зависимости от лекарств 430
Одобренные и неодобренные препараты 431
Подход и реалии в психофармакологии детей и подростков 431
Синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) 433
Диагностические трудности 433
Нейробиология 435
Психофармакология СДВГ 436
Депрессия 441
Диагностические трудности 442
Психофармакология депрессии 443
Биполярное расстройство 448
Диагностические трудности 449
Психофармакология биполярного расстройства 451

Тревожные расстройства 454
Диагностические трудности 454
Психофармакология тревожных расстройств 457
Различные расстройства 459
Психотические расстройства 459
Расстройства аутистического спектра (аутизм и синдром Аспергера) 459

Эпилог. Будущее психофармакологии 463

Приложение 1. Фармакокинетика 465

Всасывание 465
Распределение 466
Метаболизм 468
Метаболические лекарственные взаимодействия 470
Терапевтический индекс 472

Приложение 2. Фармакотерапия в особых популяциях 473

Беременные женщины 473
Пожилые пациенты 474
Определите диагноз и выявите симптомы 478
Получите полную историю приема лекарств 478
Изучите связанную с возрастом фармакологию 478
Установите дозировку 479
Применяйте терапевтический мониторинг 479
Распознавайте побочные эффекты и быстро реагируйте на них 480

Приложение 3. Взаимодействие психотропных препаратов 481

Приложение 4. Отличие побочных эффектов психотропных препаратов от симптомов психических состояний 501

Акатизия или возбуждение, связанное с нарастанием тревожности или психоза 502
Чрезмерные антихолинергические эффекты или психоз 502
Паркинсонические побочные эффекты или депрессия 503

Острая дистония или поздняя дискинезия 504
Токсичность антидепрессантов или ухудшение, рецидив депрессии 504

Приложение 5. Обследование нейрокогнитивного психического статуса 507

Приложение 6. Краткий справочник фирменных препаратов и общих названий 511

Приложение 7. Безопасность лекарств 519

Проблемы, связанные с названиями лекарств 519
Возможные проблемы с сокращениями 520
Обучение пациентов 521

Приложение 8. Книги о медикаментозном лечении для пациентов 523

Общая информация 523
Депрессия 523
Тревога 523
Психотические расстройства 524
Обсессивно-компульсивное расстройство 524
Синдром дефицита внимания 524
Пограничное расстройство личности 524

Приложение 9. Справочная информация о медикаментозном лечении для пациентов 525

Информация для пациентов об антидепрессантах 525
Применение 525
Как принимать 526
Побочные эффекты 526
Лекарственные взаимодействия 527
Меры предосторожности 527
Информация для пациентов о противотревожных средствах 529
Применение 529
Как принимать 529

Побочные эффекты 530
Лекарственные взаимодействия 531
Меры предосторожности 531
Информация для пациентов о нормотимиках 532
Распространенные названия лекарств 532
Применение 532
Как применять 532
Побочные эффекты 533
Лекарственные взаимодействия 534
Меры предосторожности 534
Информация для пациентов о литии 536
Распространенные фирменные названия 536
Применение 536
Как принимать 536
Побочные эффекты 537
Лекарственные взаимодействия 537
Меры предосторожности 538
Информация для пациентов о психостимуляторах 540
Применение 540
Как принимать 540
Побочные эффекты 541
Лекарственные взаимодействия 541
Меры предосторожности 542
Информация для пациентов о нейролептиках 543
Применение 543
Как принимать 543
Побочные эффекты 544
Лекарственные взаимодействия 545
Меры предосторожности 545
Информация для пациентов о снотворных средствах 547
Применение 547
Как принимать 547
Побочные эффекты 548
Лекарственные взаимодействия 548
Меры предосторожности 549

Список литературы 551

"Как фармаколог, который преподает более 40 лет, скажу, что это издание заполняет важный пробел, представляя хорошо сбалансированное руководство по психофармакологии, включающее основные принципы фармакологии. Книга Джона Д. Престона и коллег станет отличным справочником для исследователя и клинициста, а также надежным источником информации для всех, кто занимается психофармакологией и психическим здоровьем".

— **Рэндалл Тэкетт,** д-р философии, профессор кафедры клинической и административной фармацевтики, директор по вопросам регулирования программы сертификации клинических испытаний в Университете Фэрли Дикинсон и Университете Альянт

"Это новое издание предоставляет даже больше информации, чем другие источники, которые я рекомендовал своим аспирантам. Стиль написания и формат делают его понятным для профессионалов без необходимости получения формального образования в области психофармакологии. Специалист в области психического здоровья может использовать это руководство постоянно, поскольку оно включает в себя основы психиатрической диагностики и оценки, а также актуальную информацию о психотропных препаратах и различных вопросах, связанных с их использованием".

— **Ричард Тедески**, д-р философии, почетный профессор факультета психологии Университета Северной Каролины в Шарлотте

Отзывы о предыдущих изданиях

"Психотерапевты сочтут эту замечательную книгу полезной в двух аспектах — в качестве учебника и в качестве справочника. Читая ее как учебник, специалисты узнают практически все, что им нужно знать о том, почему пациенты принимают определенные лекарства и каковы следующие вероятные шаги в лечении. Используя книгу как справочник, психотерапевты могут найти необходимые для конкретного диагноза препараты, быстро определить дозировку, узнать о побочных эффектах и обосновании использования. Как опытный психофармаколог, я нахожу указанную здесь информацию точной, полезной и актуальной. Редко можно найти книгу с таким большим объемом информации, которую было бы столь приятно читать. Я настоятельно рекомендую эту книгу любому специалисту в области психического здоровья, будь то психотерапевт, врач, выписывающий рецепты, или другой эксперт".

— **Дэниел Карлат**, д-р медицины,
главный редактор журнала
The Carlat Psychiatry Imagining Robert

"Я психоаналитик и клинический психолог без специального медицинского образования, и я нахожу это руководство интересным и полезным изданием, долгожданным дополнением к моему рабочему набору справочников. Текст книги логичен и удобен для читателя, чтение руководства — удивительно приятный способ расширить свои знания в области клинического лечения, обычно недоступные для специалистов, не имеющих медицинского образования".

— **Сьюзан Флинн**, д-р философии

"Рекомендую это руководство психотерапевтам, прошедшим какие-либо клинические тренинги по разным направлениям, а также врачам-непсихиатрам и другим специалистам, назначающим психотропные препараты. Одним из наиболее ценных элементов этого текста является напоминание авторам о необходимости подумать, при каких условиях лекарственные препараты могут быть подходящими для лечения, а психотерапевт становится важной частью психомедицинской команды в лечении пациента. Если выбирать только один справочник на вашей полке, посвященный взаимодействию между клиническим лечением и психофармакологией, то это должна быть данная книга".

— **Марвин Б. Берман**, д-р философии

"Данная книга —современный шедевр, написанный многопрофильной командой выдающихся практикующих специалистов. Это одна из наиболее логичных, удобных для читателей, вполне исчерпывающих книг по вопросам психиатрической диагностики и терапии психотропными препаратами. Издание дополняется полезными таблицами, рисунками и иллюстрациями, которые обогащают основной текст, также они могут быть использованы сами по себе для лучшего понимания темы или для обзора основ. Современный научный текст, охватывающий спектр патофизиологии и нейробиологии действия лекарств, поистине является руководством, достойным своего названия. Эта книга должна стать важным источником как для специалистов в области психического здоровья, так и для студентов".

— **Клиффорд Н. Лазарус**, д-р философии,
лицензированный психолог; директор Комплексной
психологической службы в Принстоне, шт. Нью-Джерси;
соавтор книг *Don't Believe It for a Minute* и *The 60-Second Shrink*

"Данное руководство — удивительно полезная и всеобъемлющая книга. Она обязательна к прочтению всем специалистам в области психического здоровья и людям, подобным мне, чьи или близкие страдают психическими заболеваниями. Ее огромные достоинства — ясность, гуманное и осознанное понимание диагноза, описание лечения и оказания помощи при чрезвычайно сложных состояниях".

— **Джей Нойгборен**, автор книги *Robert*

"Эта книга должна быть на столе каждого психиатра, клинического психолога, социального работника или любого эксперта, работающего с пациентами, принимающими психоактивные препараты. Кроме того, любой специалист, кто преподает или интересуется патопсихологией, сочтет ее незаменимой. Авторам удалось — при разумном использовании хорошо составленных таблиц и ясном, кратком изложении содержания — восполнить пробел в научной литературе. Ни одна из известных мне книг не охватывает историю психиатрии, а также нейрохимию и клиническое применение психотропных препаратов. Авторы к месту используют истории болезней в качестве примера. Я не могу придумать что-либо, что можно было бы добавить к этому тексту, и мне не хотелось бы изменить даже какую-либо его часть".

— **Гарри Авис**, д-р философии, профессор психологии
в колледже Сьерра, автор книги *Drugs and Life*

Благодарности

Большое спасибо нашему издателю, доктору Мэтью Маккею, и нашим редакторам Лесли Тилли, Мелиссе Кирк и Кайле Сасселл за помощь в воплощении наших идей.

Нашим семьям и друзьям с глубокой признательностью за их терпение и поддержку на протяжении всего этого проекта.

Наконец, сердечная благодарность нашим ученикам и пациентам. Пусть эта книга будет доступна многим и, надеемся, внесет свой вклад в нашу непрекращающуюся борьбу за уменьшение эмоциональных страданий.

Об авторах

Джон Д. Престон — д-р психологических наук, член Американского совета по профессиональной психологии, лицензированный психолог и почетный профессор психологии Международного университета Alliant. Доктор Престон также удостоен президентской премии Ассоциации психического здоровья. Он является почетным профессором психологии в Международном университете Alliant, ранее работал на факультете Медицинской школы Калифорнийского университета в Дэвисе. Доктор Престон читал лекции в Соединенных Штатах и за рубежом. Он является лауреатом премии президента Ассоциации психического здоровья за вклад в развитие психиатрических специальностей и членом Американской психологической ассоциации.

Джон Х. О'Нил — д-р медицины, сертифицированный психиатр, занимается частной практикой с 1977 г. В прошлом он был заведующим отделением психиатрии в больнице Sutter Community Hospital в Сакраменто, Калифорния. Доктор О'Нил является адъюнкт-профессором клинической психиатрии Медицинской школы Калифорнийского университета в Дэвисе и членом Американской психиатрической ассоциации. Читает лекции по депрессии и психофармакологии специалистам в области психического здоровья, обучает в рамках программ помощи клиницистам и общественности. О'Нил получил степень магистра клинической психологии в Гарварле и доктора медицины в Вашингтонском университете.

Мэри К. Талага — д-р медицинских наук, 39 лет работает фармацевтом, специализируясь на психофармации и управлении аптеками. Она имеет большой опыт работы в области здравоохранения, практиковала в различных клинических условиях. Мэри внесла свой вклад в разработку руководств по передовой практике, в течение многих лет д-р Талага продвигала модели комплексного лечения. Она проводит обучение медицинских работников, а также пациентов и потребителей.

Брет А. Мур — д-р психологических наук, член Американского совета по профессиональной психологии, является сертифицированным клиническим психологом и психологом с правом выписывать рецепты в Сан-Антонио, шт. Техас. Последние 12 лет д-р Мур читал курсы по клинической психофармакологии для выпускников в нескольких университетах и колледжах. Он является лауреатом премии "Педагог года" Американского общества развития фармакотерапии и членом Американской психологической ассоциации.

Моим милым внучкам Ривер и Авроре.
— Джон Д. Престон

Моим пациентам, потому что они были моими лучшими учителями.
— Джон Х. О'Нил

Лейле, за радость, которую ты приносишь в мою жизнь.
— Мэри К. Талага

Кейтлин и Лори, потому что они вдохновляют и мотивируют меня.
— Брет А. Мур

Часть I

Понятие психофармакологии: основы

В первой части этой книги кратко рассматривается развитие психофармакологии с исторической и социологической точки зрения, а также дается общий обзор нейробиологии и фармакологии. Целью этих глав является простое ознакомление читателя с базовой терминологией и моделями фармакокинетики, а не всестороннее обсуждение различных областей фармакологии или нейрофизиологии.

1

Введение

Эта книга предназначена в первую очередь для специалистов в области психического здоровья и тех, кто получил образование в области психологии, социальной работы, психиатрической помощи и консультирования. Однако глубина и широта следующего материала достаточно существенны, чтобы стать полезными для практикующих специалистов в области психического здоровья, которые имеют минимальный опыт и подготовку в области психофармакологии. Профессиональной целью большинства читателей будет предоставление услуг, направленных на уменьшение эмоциональной боли, содействие психологическому росту и исцелению, а также содействие развитию личной независимости клиентов. С этой целью мы, специалисты, работающие в данной области, обучаемся различным теоретическим подходам, которые объясняют развитие неадаптивного образа жизни и субъективно болезненные психиатрические симптомы. Эти теории служат для придания смысла и последовательности тому, что мы делаем в клинической практике, и, что наиболее важно, закладывают фундамент тому, чтобы наши интервенции имели смысл и способствовали достижению цели — уменьшению страданий эффективными способами.

Существует множество философских школ относительно происхождения проблем с психическим здоровьем. В истории психиатрии хорошо задокументировано, как по мере развития разных школ возникали споры, догмы и системы пылких убеждений. Эти эмоционально настроенные системы убеждений и возникающие в результате дискуссии могут оставаться неотъемлемой частью развития и становления науки.

С середины 1960-х до 1970-х гг. в психиатрии произошла поляризация между специалистами, отстаивающими психологические теории (в первую очередь, психодинамические и поведенческие

модели), и теми, кто находился по другую сторону баррикад — сторонниками биологических и медицинских моделей. Возникшие разногласия были не просто спорами или сухими академическими дебатами. Каждая школа привлекала последователей, приносивших сильные эмоциональные вложения в свою точку зрения. В некотором смысле это была первая профессиональная "война за территорию" среди специалистов в области психического здоровья.

На протяжении многих лет это разделение приводило к возникновению барьеров между сообществами врачей и психотерапевтов, а иногда и к фрагментации медицинской помощи. К счастью, за последнее десятилетие многое изменилось. Мы становимся свидетелями сдвига в мышлении, поскольку все большее число практикующих врачей и учебных заведений отходят от эгоцентрических и догматических позиций и начинают применять более комплексный подход в отношении как теорий этиологии, так и методов лечения.

Новые открытия в нейробиологии, усовершенствованные научные и практические достижения в области психотерапии и большое количество исследований как в фармакотерапии, так и в психотерапии совершенно ясно показали: люди — существа сложные. Проблемы психического здоровья возникают по многим причинам, и редукционистские одномерные модели просто неадекватны для объяснения широкого спектра психических и эмоциональных проблем, с которыми сталкиваются люди. Кроме того, единый подход к лечению не работает для решения всех проблем. Определенные расстройства явно лучше поддаются лечению при введении конкретной интервенции, тогда как другие требуют альтернативных подходов.

При написании этой книги, хотя наше основное внимание уделяется психофармакологии, мы с большим уважением отнеслись к тому, что будет называться *интегративными подходами к лечению*: признание важности различных методов лечения и сотрудничество между профессионалами из разных областей.

Мы надеемся, что эта книга окажется полезной в вашей практике и позволит достичь целей — уменьшить эмоциональную боль и улучшить жизни бесчисленного множества людей.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

История биологической психиатрии

Для понимания психофармакологии полезно поместить ее в исторический контекст. Давайте кратко рассмотрим историю этой дисциплины в том виде, в каком она развивалась.

В конце XIX века психиатрия в основном опиралась на медицинскую модель и знания в области неврологии того времени. Почти все без исключения психиатры полагали, что психическое заболевание должно быть связано с каким-то биологическим нарушением. Самые ранние попытки приблизиться к пониманию психических заболеваний в ту эпоху включали два основных направления исследований.

Одним из этих направлений стала разработка Эмилем Крепелиным [*Kraepelin*, 1921] первой систематизированной нозологической концепции. Эта новаторская работа заложила основу для всех последующих диагностических схем (включая *Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам* — DSM) [*American Psychiatric Association*, 2000]. Многие из первоначальных идей Крепелина о классификации основных психических заболеваний выдержали испытание временем. Он был блестящим исследователем, ведущим экспертом в формировании описательной клинической психиатрии. Однако его усилия, должно быть, сопровождались значительным разочарованием и бессилием, поскольку, несмотря на развитие систематического подхода к диагностике, Крепелин и другие психиатры его времени сумели развить мало методов лечения, если таковые вообще были.

В то же время специалисты искали доказательства патологий мозга, которые, как предполагалось, лежали в основе психических заболеваний. Исследования проводились в нейроанатомических лабораториях по всему миру, но не давали конкретных результатов. Например, известный французский невролог Жан-Мартен Шарко считал, что симптомы истерии, несомненно, связаны с каким-либо типом поражения центральной нервной системы. Он объяснил факт, что при вскрытии не удавалось выделить какую-либо очевидную патологию, тем, что согласно его предположению поражение каким-то таинственным образом исчезало в момент смерти. Однако мы должны иметь в виду, что, по всей вероятности, эти исследователи и клиницисты отчаянно пытались найти причины и способы

лечения, используя наиболее известные им средства (биологию) и скудные технологии, доступные в то время.

Биологическая психиатрия получила новую поддержку в конце XIX века, когда были сделаны два открытия. В то время, вероятно, половина людей, пребывающих в приютах, страдала определенным типом психоорганического мозгового синдрома, который был результатом заражения бактериями "бледной трепонемы", или *Treponema pallidum* (инфекция центральной нервной системы, наблюдаемая на поздних стадиях сифилиса). В конце концов, также обнаружилось, что некоторые психоорганические синдромы были вызваны пеллагрой (заболевание, связанное с дефицитом ниацина и белка). Эти важные открытия подогрели энтузиазм среди сторонников биологической психиатрии. Считалось, что это всего лишь вопрос времени, прежде чем будут выявлены другие биологические причины психических заболеваний и разработаны методы лечения. Однако таких открытий не произошло до середины XX века. С практической точки зрения биологическая психиатрия остановилась в развитии в начале 1900-х гг.

Разочарование, вызванное медицинскими исследованиями психических заболеваний и неспособностью разработать какое-либо эффективное лечение, вероятно, увеличило открытость психиатрии к иным подходам. В то же самое время Зигмунд Фрейд разрабатывал основные понятия психоанализа. Первоначальная теория Фрейда находилась под сильным влиянием его собственного медицинского и неврологического образования — что демонстрирует, например, его работа *Project for a Scientific Psychology* [*Freud*, 1895]. Многие из его преобладающих идей продолжали уходить корнями в биологию, включая его теории влечения, инстинктов и психосексуального развития. Однако тогда только появившаяся теория и методы лечения Фрейда вызвали интерес к использованию новых немедицинских подходов к лечению.

К 1920-м гг. психологические (а не биологические) объяснения развития и лечения психопатологии нашли свое место в клинической психиатрии, а к 1940-м гг. психодинамическое мышление стало превалировать в американской психиатрии и превратилось в доминирующую теоретическую модель. Однако эти вновь разработанные подходы оказались неадекватными для лечения более серьезных форм психических заболеваний, таких как шизофрения и маниакально-депрессивный психоз. В одной из своих последних

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

рукописей сам Фрейд признал свое разочарование в психоаналитических методах лечения шизофрении. Он предположил: в конечном итоге обнаружится, что эти серьезные психические расстройства вызываются какой-то формой биологической аномалии, и, возможно, будут найдены лекарства для лечения таких заболеваний.

Соматическая терапия

Еще во времена Крепелина фармацевтические препараты использовались для лечения психически нездоровых людей. Обычно препараты прописывались для успокоения сильно возбужденных пациентов с психотическими расстройствами. Например, Крепелин перечислил в одном из своих учебников следующую группу рекомендуемых лекарств [*Spiegel, Aebi*, 1989].

Для возбуждения	**Для улучшения сна**
Опиум	Хлоралгидрат
Морфин	Эфир
Скополамин	Алкоголь
Гашиш	Хлороформ
	Бромиды

Крепелин отмечал, однако, что ни один из этих препаратов не излечивал психические заболевания, и они предназначены для краткосрочного использования, а некоторые из указанных соединений могут вызвать зависимость. Все эти препараты позволяли контролировать поведение пациентов с помощью седативных свойств. На самом деле ни один из них не влиял на психотические симптомы как таковые, и при этом препараты также не оказывали никакого влияния на активацию пациентов, находящихся в ступоре, или пациентов с клинической депрессией.

Другие соматические методы лечения были разработаны в первой половине XX века, и результаты их были разными. Лечение малярии предложили в 1917 г., терапию инсулинового шока — в 1927 г., психохирургию — в 1936 г., а электросудорожную терапию (ЭСТ) — в 1938 г. Все эти методы в той форме, как они изначально задумывались, были сопряжены с серьезными рисками и в большинстве случаев демонстрировали предельную эффективность.

Психохирургические операции проводились на тысячах пациентов в 1940-х гг., что привело к получению довольно эффективного поведенческого контроля над возбужденными пациентами с психотическими расстройствами, но при этом такое лечение давало большие человеческие потери. Самая распространенная психохирургическая операция в то время, лоботомия, была варварской процедурой, при которой области префронтальной коры грубо отсекались. Многие, если не большинство пациентов, подвергшихся лоботомии, превращались в лишенных энергии, пассивных и эмоционально мертвых людей. К тому времени когда эта практика была прекращена в США, более 20 тыс. пациентов прошли через эту процедуру. Примерно два пациента из трех, подвергнутых лоботомии, были женщинами.

Электросудорожная терапия, наоборот, была достаточно эффективной в определенных группах пациентов, например для людей с психотическими депрессивными расстройствами. Однако ранние методы применения ЭСТ были чреваты опасными осложнениями и побочными эффектами. К сожалению, ЭСТ использовалась повсеместно, без разбора. Многих пациентов лечили с ее помощью ненадлежащим образом, поэтому терапия не давала результатов (как будет описано ниже, в последние годы в области ЭСТ были достигнуты значительные успехи, и теперь она обеспечивает высокоэффективное и безопасное лечение для отдельных популяций пациентов).

Самые тяжелобольные пациенты в конце XIX и начале XX веков по-прежнему содержались в переполненных государственных психиатрических больницах, и их "лечили" с использованием проверенных временем методов: изоляции, ограничений и заворачивания в мокрые простыни. Несмотря на то что применялись, казалось бы, бесчеловечные процедуры, важно учитывать, что психиатры той эпохи были относительно беспомощны перед лицом очень серьезных психических заболеваний, и эти подходы (хотя иногда они явно использовались неправильно) отражали их попытку уменьшить ужасающие человеческие страдания, наблюдаемые у тысяч серьезно больных людей.

Последующие открытия

В 1950-х гг. три новых открытия ознаменовали новый интерес к биологической психиатрии. Интересно, что эти три области

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

исследования проводились отдельными группами ученых, каждая из которых мало знала о работе, проделанной коллегами [*Kety*, 1975].

Торазин и другие ранние психотропные препараты

Сразу после Второй мировой войны исследователи, врачи и химики, работающие в фармацевтических компаниях, пытались разработать лекарство, которое уменьшило бы осложнения, связанные с шоком после сложной операции. В начале 1951 г. было разработано соединение, первоначально обозначенное как #4560 RP, начались его клинические испытания на пациентах в хирургических отделениях [*Spiegel, Aebi*, 1989]. Первые результаты были обнадеживающими. Примененный до операции, препарат расслаблял пациентов, определенно уменьшал послеоперационный шок и показывал себя в качестве хорошего противорвотного средства (предотвращающего послеоперационную тошноту). Открытие, что препарат производит заметный седативный эффект, стало неожиданностью. После серии испытаний на пациентах в хирургии фармацевтическая компания Laborit решила испытать это лекарство на беспокойных, возбужденных пациентах в психиатрических отделениях. Целью испытаний было улучшение сна, однако авторы совершенно не подозревали, что препарат окажет более широкое воздействие на пациентов, участвовавших в исследовании.

Первоначальные клинические испытания, о которых впервые сообщили в 1952 г., привели к заметным изменениям поведения при применении препарата на пациентах с маниакальным синдромом и шизофренией. Он не только оказывал успокаивающее действие, но и по прошествии некоторого времени действительно уменьшал психотические симптомы, такие как бред и галлюцинации. Годом позже были проведены дополнительные исследования, и к 1954 г. препарат был одобрен к применению. Новое лекарство получило общее название *хлорпромазин*; в Соединенных Штатах оно продавалось под торговой маркой "Торазин" (в СССР — "Аминазин". — *Примеч. ред.*). Препарат получил немедленное признание, и к концу 1954 г. благодаря его воздействию впервые в истории произошло заметное уменьшение числа пациентов, содержащихся в государственных психиатрических больницах, — это был первый крупный прорыв в психофармакологии.

В 1950-х гг. были открыты и другие психотропные препараты. Первый антидепрессант был разработан в 1952 г. (*ипрониазид*, ингибитор МАО), хотя клинические исследования на людях с его применением не проводились до 1956 г. Первый трициклический антидепрессант, *имипрамин* ("Тофранил"), был разработан в 1954 г. и поступил в продажу в 1957 г. Первый легкий транквилизатор, *мепробамат*, был выпущен в 1955 г., вскоре за ним в 1958 г. появился более безопасный бензодиазепин — *хлордиазепоксид* ("Либриум"). Наконец, *карбонат лития*, первоначально использовавшийся в качестве седативного средства Дж. Кейдом в 1948 г., начал применяться для лечения биполярного расстройства (ранее называвшегося маниакально-депрессивным синдромом) в начале 1960-х гг.

Интересно отметить, что большинство этих психофармакологических открытий были случайными. Имеется в виду, что фармацевтические компании разрабатывали лекарства для лечения других заболеваний и случайно обнаруживали: эти соединения могут влиять на психиатрические симптомы. Кроме того, эти открытия были сделаны опытным путем; они не были разработаны как результат проверки какой-либо теории нейрохимической дисфункции, их механизм действия вообще не был известен. Но стало очевидно, что лекарства работали и намного превосходили любые предыдущие методы лечения тяжелых психических заболеваний.

Синапс и нейрохимическая передача

Хотя Чарльз Скотт Шеррингтон предположил идею существования синапса (небольшого пространства, разделяющего отдельные нервные клетки) еще в 1906 г., конкретный механизм синаптической передачи были понят лишь десятилетия спустя. Концепция Шеррингтона предусматривала модель нервной системы, представляющую собой своего рода телефонную линию. Предполагалось, что нейронные сообщения передаются посредством электрической стимуляции. Только в 1950-х гг. нейробиологи осознали, что связь между нервными клетками, хотя и является частично электрохимической по своей природе, в значительной степени обусловлена высвобождением химических веществ. Эти химические вещества, которые передают сообщения от одной нервной клетки к другой, называются *нейротрансмиттерами*; другие химические вещества, которые играют косвенную роль в нейротрансмиссии, называются *нейромодуляторами*.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Благодаря этому открытию стало возможным представить, что определенные неврологические дисфункции могут быть вызваны химическими нарушениями, и, следовательно, возможно разработать лекарства, которые могут изменять функцию нейротрансмиттеров или влиять на нее. Это открытие привело к появлению популярной моноаминовой гипотезы депрессии, о которой вы прочтете позже.

Генетические исследования

Третье направление исследований включало как генетику, так и изучение семейных паттернов психических заболеваний. Самые ранние исследования в этом направлении в конечном итоге подверглись критике за многочисленные методологические недостатки. Тем не менее некоторые из базовых выводов оказались в основном правильными. Определенные психические заболевания, в частности шизофрения и биполярное расстройство, имеют сильную генетическую предрасположенность (недавно были получены доказательства, подтверждающие генетические предпосылки у ряда психических расстройств, хотя наиболее явные и убедительные доказательства пока выявлены для биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания/гиперактивности и некоторых типов шизофрении).

Полемика

К началу 1960-х выяснилось, что активация синапса имеет химическую природу, некоторые болезни, по-видимому, передаются генетически из поколения в поколение (и генетические факторы выражаются биохимически), а новые лекарства могут значительно уменьшить психиатрические симптомы. Совмещение этих данных предоставило довольно сильную поддержку в возобновлении интереса к биологической психиатрии. У миллионов пациентов, страдающих серьезными психическими заболеваниями, появилась новая надежда, и психиатрия снова начала возвращаться в "настоящую медицину", стала более известной и уважаемой как профессия.

Однако, несмотря на все успехи, эти новые методы лечения страдали множеством побочных эффектов — некоторые были неприятными, другие — действительно опасными. Также сильнодействующие препараты в определенных лечебных учреждениях часто

использовались чрезмерно или неправильно. В результате возникли разногласия как среди профессионалов, так и среди широкой общественности, а также в средствах массовой информации.

Профессиональные разногласия

В профессиональных кругах полемика возникла в двух довольно обособленных теоретических лагерях: среди тех, кто занимается медикаментозным лечением, и тех, кто занимается психотерапией. Каждая группа приводила яростные аргументы не только в пользу своей точки зрения, но и против другой школы, что изложено ниже.

Точка зрения в защиту препаратов (против психотерапии) — аргументы в пользу медикаментозного лечения как избранного лечения

- Из-за количественного учета, т.е. возможности контролировать дозировку, медикаментозное лечение можно изучать более систематически, чем психотерапию.
- Лекарственные препараты действуют быстро, уменьшая болезненные и изнуряющие симптомы.
- Быстрая реакция на лекарства помогает вернуть пациентам надежду и уменьшить деморализацию.
- Медикаментозное лечение может проводиться более систематическим и стандартизированным образом, тогда как психотерапия в значительной степени зависит от индивидуальных навыков психотерапевта.
- Быстрое и эффективное облегчение симптомов потенциально может уменьшить страдания до такой степени, что пациент сможет более продуктивно заниматься психотерапией. Также снижение возбуждения, обеспечиваемое некоторыми психотропными препаратами, может действовать, высвобождая больше психической энергии, которая затем может быть направлена на развитие адаптивных функций "я".
- Лекарственные препараты помогают пациентам с когнитивными ограничениями, сниженной способностью к осознанию "я", а также наличием и того, и другого; т.е. лекарства

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

могут быть эффективными для людей, которым психотерапия не подходит.

- Психотерапия часто бывает длительной и дорогостоящей, может быть недоступна для многих людей и имеет недоказанную эффективность (так происходило, особенно в свете очень ограниченных исследований результатов психотерапии, доступных в 1950-х и 1960-х гг.). Таким образом, лекарства намного более рентабельны и более доступны для большего количества пациентов.

Наконец, сторонники биохимической модели психопатологии утверждали, что социальные, поведенческие и психологические подходы просто не могут исправить ведущую биологическую аномалию, вызывающую серьезные психические заболевания. Однако недавние исследования поставили под сомнение эту гипотезу.

Точка зрения в защиту психотерапии (против медикаментозного лечения) — аргументы в пользу психотерапии как избранного лечения

- Только психотерапия (а не лекарственные препараты) может воздействовать на весь комплекс психологического функционирования человека. Лекарства воздействуют только на симптомы, психофармакотерапия имеет редукционистский характер, тогда как психотерапия фокусируется на всем человеке или психике.
- Психотерапия направлена на личностный рост и развитие независимости, тогда как лекарственные препараты могут способствовать развитию зависимости либо от врача, либо от самого препарата.
- Лекарственные препараты могут нарушать независимость пациента и мешать ему делать свободный выбор, тогда как психотерапия уважает эти процессы. Назначение лекарств может, по крайней мере на подсознательном уровне, передать сообщение о том, что препарат сделает свою работу, и пациенту больше ничего не нужно предпринимать самому (многочисленные задокументированные случаи злоупотребления транквилизаторами для получения контроля над поведением пациента послужили основой для этого аргумента).

- Лекарственные препараты могут уменьшить тревогу и другие формы страдания до такой степени, что у людей будет меньше мотивации заниматься психотерапией.
- Многие лекарства имеют нежелательные или опасные побочные эффекты, а некоторые могут привести к зависимости и злоупотреблению.
- В конечном итоге лекарства не решают проблемы, не учат адаптивным навыкам совладания с трудностями, не излечивают разбитые сердца и не наполняют пустые жизни [*Menninger*, 1963].

Хотя эта дискуссия продолжалась на протяжении 1960-х и 1970-х гг., очевидно, что был также ряд тех, кого Джеральд Клерман [*Beitman, Klerman*, 1991] называет "практиками-прагматиками", — специалистов в области психического здоровья, которые использовали любые работающие подходы. Конечно, было и есть разумное предположение, что одни расстройства лучше всего лечатся психотропными препаратами, другие — психотерапией, и часто имеет смысл использовать комбинацию обоих методов.

Общественное мнение

Параллельно с профессиональными дебатами началась полемика и среди широкой аудитории. В высших учебных заведениях гуманистическое движение начало проникать не только на факультеты психологии, но и в мировое академическое сообщество. Социальный климат после публикаций Маккарти созрел для новых взглядов, бросавших вызов политическому и социальному контролю и приветствовавших выражение свободы выбора, самовыражения и самореализации. Начали появляться отчеты о злоупотреблении психотропными препаратами со стороны медицинских работников. Противники медикаментозного лечения обвинили психиатров в использовании лекарств для получения контроля над пациентами. Вошел в обиход термин "химическая смирительная рубашка".

В 1970-е гг. появились новые транквилизаторы, а фармацевтические компании буквально нажили состояния на продажах хорошо известных препаратов, таких как "Валиум" и "Либриум". Подавляющее большинство рецептов на легкие транквилизаторы (более 90%) выписывались семейными врачами, а не психиатрами. "Состояние

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

наркотического опьянения" становилось все более распространенным явлением [*Bly*, 1990]. Неправильное употребление транквилизаторов и злоупотребление ими привлекало все большее внимание общественности и даже нашло свое отражение в популярных песнях (*Mother's Little Helper* группы The Rolling Stones) и фильмах (*Танцую так быстро, как могу*).

В 1960-х Американская психиатрическая ассоциация предъявила иск против Церкви Сайентологии, и суд принял решение в пользу психиатров. В ответ сайентологи начали долгую и ожесточенную атаку на американскую психиатрию. Первоначально Церковь Сайентологии развернула негативную кампанию против использования "Риталина", психотропного препарата, применяемого для лечения синдрома дефицита внимания. За этим последовали спланированные акции, направленные на то, чтобы очернить антидепрессант "Прозак" (см. врезку).

Биологическая психиатрия оказалась под огнем. Хотя очевидно, что злоупотребление психоактивными препаратами и их неправильное употребление было довольно высоким, количество людей, пребывающих в психиатрических больницах, продолжало сокращаться, а фармацевтические компании работали над созданием новых, "более чистых" психотропных препаратов с меньшим количеством побочных эффектов.

Лекарства и СМИ

Научные исследования и клинический опыт, безусловно, влияют на практику назначения лекарств. Однако в последние годы средства массовой информации оказали сильное влияние на общественное мнение и в конечном итоге на клиническую практику.

В конце 1980-х много негативных вещей было высказано о препарате "Риталин" (метилфенидат), широко назначаемом стимуляторе, используемом для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ). Эндрю Бротман, резюмируя работу Сейфера и Крейгера [*Safer, Krager*, 1992], заявил: "Атака средств массовой информации была инициирована ведущими национальных телевизионных ток-шоу и, по мнению авторов, позволила обнародовать непроверенные и необоснованные обвинения в отношении «Риталина»". Кроме того, по всей стране было возбуждено более 20 судебных процессов, большинство из которых вел адвокат, связанный с Церковью Сайентологии" [*Brotman*, 1992].

В ходе исследования последствий негативных статей в СМИ и анализа судебных разбирательств, проведенного в округе Балтимор, шт. Мэриленд, Сейфер и Крейгер [*Safer, Krager*, 1992] обнаружили, что использование "Риталина" значительно снизилось. Например, с 1981 по 1987 г. использование "Риталина" увеличилось в 5 раз. Однако двумя годами ранее, во время и сразу после негативной кампании в СМИ, количество продаж "Риталина" сократилось на 40%. И это снижение произошло в то время, когда исследования СДВГ и его лечения стимуляторами однозначно подтвердили безопасность и эффективность этих лекарств. Авторы продолжают утверждать, что 36% детей, которые прекратили прием "Риталина", имеют ухудшение проблем с обучением (например, получают больше плохих оценок или чаще отстраняются от занятий), а еще 47% пациентов, прекративших прием препарата, столкнулись с легкими или умеренными трудностями с учебой. Одновременно с уменьшением использования "Риталина" (особенно новых назначений) наблюдалось значительное (четырехкратное) увеличение назначения трициклических антидепрессантов среди детей с СДВГ. Важно отметить, что трициклические препараты, хотя и часто используются для лечения СДВГ, имеют более неприятные побочные эффекты, чем "Риталин", также они стали причиной 6 случаев смерти из-за проблем с сердцем, о которых упоминают официальные отчеты. Бротман [*Brotman*, 1992] заключил: "Когда в СМИ появляются сообщения, которые приводят к стигматизации определенного лекарственного средства, как правило, наблюдается переход к другим лекарствам, которые имеют меньшую известность, даже если они на самом деле могут быть менее безопасными".

В 1990 г. "Прозак" (флуоксетин), получивший широкое признание как "новое лекарство от депрессии" [*Cowley*. et al., 1990], подвергся нападкам со стороны групп потребителей и снова — Церкви Сайентологии. Негативная кампания началась после единственной статьи [*Teicher, Glod, Cole*, 1990], в которой задокументировано возникновение или возобновление суицидальных мыслей у шести пациентов, принимавших "Прозак". У этих шести пациентов было диагностировано большое депрессивное расстройство, и ни в одном случае не произошло реальных попыток суицида после начала лечения "Прозаком". Но внезапно "Прозак" был выставлен в очень неблагоприятном свете и стал следующим лекарством, критикуемым в телевизионных ток-шоу.

Последующие исследования не смогли найти никаких доказательств того, что "Прозак" с большей вероятностью вызывает суицидальные состояния, чем любой другой антидепрессант [*Fava, Rosenbaum*, 1991; *Beasley, Dornseif*, 1991]. Фактически в одном исследовании частота суицидальных мыслей была выше у пациентов, получавших плацебо или имипрамин (трициклический антидепрессант), чем у пациентов, принимавших "Прозак" [*Beasley, Dornseif*, 1991].

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Церковь Сайентологии пыталась убедить Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) изъять "Прозак" из продажи. Однако управление запретило предпринимать такие действия, потому что не получено никаких научных доказательств, подтверждающих утверждения, сделанные Церковью Сайентологии [*Burton*, 1991].

Все лекарственные препараты вызывают побочные эффекты. К сообщениям о побочных эффектах, даже если они происходят очень редко, следует относиться серьезно и расследовать эти случаи систематически. Здесь должен оставаться скептицизм и критическое мышление. Однако следует учитывать негативный эффект необоснованных сообщений в непрофессиональной прессе. Например, риск самоубийства, якобы вызываемый "Прозаком", *чрезвычайно* низок, а уровень самоубийств при нелеченом большом депрессивном расстройстве составляет 9%. Очевидно, что отказ от лечения несет в себе более серьезную опасность.

Весьма вероятно, что многие люди в тяжелой депрессии и родители детей с СДВГ по понятным причинам и без необходимости напуганы негативными, сенсационными сообщениями в СМИ. Еще раз процитируем Бротмана [*Brotman*, 1992]: "Фармакотерапия не существует в социальном и политическом вакууме".

Сближение биологических и психологических точек зрения

В течение 1980-х гг. начался сдвиг, когда все большее число практикующих специалистов в области психического здоровья и исследователей расширили свои ранее узкие взгляды на этиологию и лечение психических заболеваний. Все чаще стали признавать, что одномерные модели, будь то психологические или биологические, не могут объяснить весь сложный комплекс психологического функционирования и психопатологии человека. Этот переход к более взаимодополняющим и интегрированным взглядам на причину и лечение можно отнести к нескольким новым достижениям.

- В прошлом побочные эффекты лекарств приводили к очень плохой приверженности пациента лечению, а наиболее эффективные доступные лекарства оказывались бесполезны, если пациент не принимал препарат в соответствии с назначениями. Соединения, представленные в 1980-х и начале 1990-х, стали более эффективными лекарствами с более комфортными профилями побочных эффектов.

- Были сделаны открытия, в которых новые лекарства и новые способы использования существующих лекарств дают очень хорошие результаты при лечении определенных типов психических заболеваний, таких как паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство. Это значительно увеличило арсенал эффективных лекарственных препаратов психиатра.
- Растущее количество хорошо контролируемых исследований (двойных слепых, рандомизированных, плацебоконтролируемых) убедительно подтвердило эффективность новых психотропных препаратов.
- Методы нейровизуализации, такие как ПЭТ и ОФЭКТ, позволили исследователям наблюдать за метаболической активностью в живом мозге. Эти технологии помогли выделить локальные аномалии работы мозга при определенных психических расстройствах, включая большое депрессивное расстройство, шизофрению, СДВГ и обсессивно-компульсивное расстройство. Эти методы предоставили данные о конкретных участках действия или связывания лекарственного средства и проиллюстрировали изменения между состоянием конкретных структур мозга до и после лечения. Методы визуализации добавили значительный объем "достоверных данных" к различным теориям биохимической этиологии некоторых психических заболеваний.
- Методы нейровизуализации сопровождались множеством новых лабораторных процедур, которые позволили нейробиологам анализировать нейрохимические побочные продукты, обнаруженные в спинномозговой жидкости. Хотя ранняя психофармакология применялась без каких-либо реальных знаний о лежащей в основе патофизиологии, в последнее десятилетие биохимические теории получили научную поддержку.

Эти новые достижения в психиатрии и нейробиологии трудно игнорировать. Многие психотерапевты, ранее придерживавшиеся жесткой линии, изменили свою позицию под влиянием целого потока новых результатов исследований и своего личного опыта лечения людей психоактивными препаратами.

В этот же период были достигнуты важные успехи в теории и практике психотерапии. В конце 1970-х и 1980-х гг. появились первые действительно хорошо контролируемые исследования психотерапии (включая популярные сейчас метаанализы). Результаты этих

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

исследований ставят под сомнение выводы более ранних исследований, которые предполагали, что психотерапия является неэффективной [*Eysenck*, 1965]. Из множества форм психотерапии, которые были разработаны, метаанализ показывает, что ни одна терапевтическая школа не превосходит явно другие, и что психотерапия любого направления зачастую ощутимо эффективнее, чем отсутствие лечения вообще.

Также в тот период мы стали свидетелями разработки новых подходов к лечению. Например, стали применятся когнитивно-поведенческая психотерапия [*Beck*, 1976] и межличностная психотерапия [*Klerman*, et al. 1984] в качестве лечения определенных расстройств, таких как депрессия и паническое расстройство. Эти подходы привлекательны тем, что могут применяться систематически; некоторые даже предоставляют "консервированные" форматы или "поваренные книги", так называемые *методы лечения по инструкции*. Кроме того, их методология определенно меньше зависит от личных характеристик психотерапевта. Эти подходы можно применять в краткосрочном формате и проводить в группах. И, наконец, эти психотерапевтические методы легче изучать. Как когнитивно-поведенческая, так и межличностная психотерапия имеют солидный послужной список эффективности (это обсуждается далее в следующей главе).

Наконец, появились как неподтвержденные, так и доказанные исследования, которые поддерживают комбинированное использование фармакотерапии и психотерапии при лечении определенных расстройств. В некоторых случаях оказалось, что комбинированное лечение превосходит любое другое. Область комбинированного лечения или того, что некоторые называют комплексным лечением, является относительно новой областью исследований в сфере психического здоровья. Лишь в последние два десятилетия появилось большинство исследований в области комбинированного лечения психических заболеваний. Один из первых и наиболее полных обзоров по этой теме был опубликован в 2001 г. Сэммонсом и Шмидтом [*Sammons, Schmidt*, 2001], в нем авторы рассмотрели относительно ограниченные исследования по сочетанию психотерапии и применения лекарств в терапии всех основных психических расстройств. Суть в том, что комбинированные методы лечения более эффективны, чем прием лекарств или психотерапия по отдельности, за исключением тревожных расстройств, для которых только психотерапия считается лучшим подходом [*Muse, Moore, Stahl*, 2013].

Для многих специалистов стал очевидным факт: единая модель для понимания и лечения психических расстройств слишком узка и просто неадекватна. Как мы будем обсуждать в последующих главах, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что некоторые расстройства лучше всего поддаются определенному лечению, и для них лекарства являются предпочтительным методом лечения. Другие расстройства мало связаны с биохимической дисфункцией, и лекарства не играют никакой роли в их лечении. Но также существуют расстройства, требующие умелой интеграции биологических и психотерапевтических методов.

Есть знаменитая поговорка: когда у тебя есть только молоток, каждая проблема похожа на гвоздь. К счастью, в настоящее время специалисты в области психического здоровья имеют доступ к целому "инструментарию" подходов, которые при правильном применении могут значительно повысить нашу эффективность в уменьшении эмоциональных страданий и укреплении психического здоровья.

Психофармакология и дилемма "регулируемой медицинской помощи"

С момента появления психотропных препаратов нового поколения миллионы людей получают более эффективное лечение множества психических заболеваний. Мы невероятно рады этому. Однако также стало очевидно, что действие психотропных препаратов ограничено. В лучшем случае такое лечение не влияет на все аспекты психологического страдания.

На наш взгляд, успешное лечение психических расстройств всегда должно включать психотерапию. Только в контексте терапевтических отношений можно адекватно решить многие аспекты психологической дисфункции. Многочисленные межличностные, интрапсихические, духовные и экзистенциальные аспекты человеческого функционирования просто не поддаются фармакологическому лечению.

В этой книге мы признаем многие преимущества медикаментозного лечения; однако мы также должны разделять озабоченность: в наши дни сдерживания затрат и регулируемой медицинской помощи индивидуальные человеческие трудности и вопросы качества жизни часто игнорируются. Это реальная проблема: автоматические реакции приводят лишь к тому, чтобы прописать таблетки, когда нужно гораздо больше. Мы лечим людей, а не только нервные клетки.

Однако, учитывая рост стоимости фармацевтических препаратов, новейшие стратегии сдерживания расходов, скорее всего, будут сосредоточены

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

на использовании психотропных препаратов, а также на психотерапевтических интервенциях. Парадоксально, но по мере того, как на психотропные препараты приходится постоянно увеличивающийся процент общих расходов на здравоохранение, мы видим, как руководящие принципы улучшения врачебной практики все больше поддерживают психотерапию.

Надеемся, что позднее будут рассмотрены некоторые важные вопросы. Например, связана ли неэффективность медикаментозного лечения лишь с тем, что лекарства не действуют? Или относительное отсутствие психотерапевтических методов могло стать фактором, способствующим этому? Кроме того, поскольку назначение психотропных средств становится первым шагом в лечении, был ли этот шаг сделан до того, как поставлен точный диагноз? Применяем ли мы лекарства по привычке, даже когда они действительно не показаны? Если пациент получит больше пользы от психотерапии, не приносим ли мы ему таким образом больше вреда?

Мы по-прежнему надеемся, что маятник качнется в другую сторону, и мы получим поддержку в том, что большинство практикующих врачей знают и так: наилучшие исходы в терапии являются результатом надлежащим образом сбалансированного лечения, включающего психотерапию и прием лекарств.

Люди и их жизненные проблемы чрезвычайно сложны. Поэтому именно высококвалифицированный клиницист должен в конечном итоге решить, какие комбинации лечения лучше всего подходят для каждого отдельного клиента (а не страховые компании, инструкции по лечению или необученные технические работники)!

Почему важно изучать психофармакологию

В Соединенных Штатах большинство услуг в области психического здоровья предоставляется психотерапевтами, которые не являются врачами. Аналогичным образом большинство рецептов на психотропные препараты выписываются семейными врачами и врачами первичной медико-санитарной помощи (рис. 1.1). Таким образом, хотя психиатры представляют отрасль медицины, специализирующуюся на психофармакологии, они несут прямую ответственность за оказание лишь части профессиональной помощи для людей, страдающих психическими расстройствами. Следовательно, для всех клиницистов в области психического здоровья становится все более важным иметь базовые знания о лечении психотропными препаратами.

Кто выписывает рецепты на психотропные препараты?

Класс лекарств	Психиатры (%)	Врачи общего профиля (%)
Нейролептики	40	60
Антидепрессанты	15	85
Анксиолитики	10	90
Снотворное	11	89
Литий	62	38

Источник: [*Pomerantz*, et al., 2004].

Рис. 1.1

Многие психотерапевты, не являющиеся врачами, принимают или готовы активно принимать непосредственное участие в медикаментозном лечении. В некоторых случаях психологи и социальные работники берут на себя основную роль в мониторинге реакции клиентов на психотропные препараты. В качестве основного лечащего врача эти клиницисты чаще всего контактируют с клиентами и лучше всего могут наблюдать за улучшением симптомов, проблемами с побочными эффектами и проблемами, связанными с соблюдением режима лечения. Консультируясь с врачами первичной медико-санитарной помощи или работая в качестве сотрудника центров по поддержанию здоровья, не являющиеся врачами психотерапевты, хорошо разбирающиеся в использовании психотропных препаратов, могут играть активную (хотя и коллегиальную) роль, рекомендуя определенные лекарства и корректируя дозировки. Кроме того, Министерство обороны США в связи с нехваткой психиатров в армии в начале 1990-х гг. реализовало программу по обучению небольшого числа психологов, чтобы они могли прописывать ограниченный перечень психотропных препаратов военнослужащим. Хотя эта программа была в итоге закрыта, но это открыло путь для прошедших соответствующую подготовку психологов, которые сегодня могут прописывать психотропные препараты в вооруженных силах. В настоящее время в армии, военно-морском флоте и ВВС США есть конкретные рекомендации по аттестации психологов в области психофармакологии, и по крайней мере десяток психологов имеют право предписывать психотропные препараты для военных. Психологи также назначают лекарства в Службе Здравоохранения Индианы

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

(еще одно федеральное учреждение), в Нью-Мексико и Луизиане. Законы штата, позволяющие психологам назначать препараты, также были приняты в Иллинойсе, Айове и Айдахо. Эти примеры отражают прямое участие психотерапевтов, не являющихся врачами, в медикаментозном лечении.

С другой стороны, многие психотерапевты, не являющиеся врачами, редко занимаются медикаментозным лечением напрямую. В некоторых случаях это может быть связано с характером их положения в конкретном лечебном учреждении; в других случаях это может быть больше связано с их собственными предпочтениями и предубеждениями, включая недоверие медикаментозному лечению. Однако мы считаем, что, независимо от степени вовлеченности и интереса к медикаментозному лечению, становится все более важным, чтобы все специалисты в области психического здоровья были ознакомлены с некоторыми основными понятиями, касающимися психофармакологии.

В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что определенные психические расстройства либо вызваны нейрохимическими аномалиями, либо сопровождаются ими. Неспособность надлежащим образом диагностировать и лечить такие состояния с медицинской точки зрения может привести к использованию неэффективных или лишь частично эффективных методов лечения и, следовательно, к продолжению страданий человека. Кроме того, многие серьезные психические заболевания носят прогрессирующий характер. В результате неадекватное лечение может привести к ухудшению состояния до такой степени, что фармакологические и психологические интервенции не будут иметь большого эффекта на более поздних стадиях болезни. Помимо очевидного ущерба, продолжительное неправильное лечение приводит к чрезмерной финансовой нагрузке на клиентов, их семьи и системы здравоохранения.

Кроме того, на сегодняшний день истцы выиграли несколько громких судебных разбирательств о злоупотреблении служебным положением против психотерапевтов, которые не смогли вылечить или направить на лечение пациентов, страдающих определенными расстройствами, которые, как известно, обычно поддаются лечению.

Все специалисты в области психического здоровья должны уметь по крайней мере диагностировать психические расстройства, требующие лечения психотропными препаратами, чтобы сделать правильные направления для клиентов. Подробно о дифференциальной диагностике будет рассказано в этой книге далее.

Во многих случаях клиенты могут отказаться от посещения психиатра, даже если их психотерапевты сообщают, что в их случае показано медикаментозное лечение. Это может быть связано с финансовыми проблемами или с негативной стигматизацией, которую, по мнению некоторых людей, связывают с лечением у психиатров. В некоторых случаях реальной альтернативой является направление к семейному врачу. Многие люди, страдающие эмоциональными расстройствами, сначала обращаются к семейному врачу. Этот врач может начать лечение с психотропных препаратов, а также направить пациента на психотерапию. В таких случаях психотерапевт, не являющийся врачом, может играть ключевую роль в предоставлении информации о диагнозе и реакции на лечение. Все чаще семейные врачи и психотерапевты становятся партнерами, сотрудничающими в лечении многих клиентов, особенно тех, кто страдает хорошо поддающимися лечению депрессивными и тревожными расстройствами.

Эффективные консультации с семейными врачами и психиатрами в равной степени усиливаются за счет способности психотерапевта точно сообщать и обсуждать диагноз, симптомы-мишени, предполагаемую этиологию и возможные методы лечения. Мы надеемся, что эта книга послужит прочным основанием для решения базовых вопросов, которые помогут улучшить общение и сотрудничество между профессионалами из разных дисциплин.

Лечение психических заболеваний все больше приближается к многопрофильным и комплексным методам лечения. Поскольку изощренные методы диагностики и лечения психических расстройств продолжают развиваться, важно, чтобы специалисты в области психического здоровья не отставали. Поляризация моделей и профессиональные "войны за территорию" 1960-х и 1970-х гг., возможно, вызвали полезные и оживленные дискуссии, но они также часто приводили к фрагментации в оказании помощи. Постоянное обучение разнообразным моделям лечения и уважение к ним, а также совместное участие открывают для специалистов в области психического здоровья перспективы более успешного лечения психических заболеваний.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

2

Интегрированные модели

На решение о том, следует ли использовать психотропные препараты для лечения психических расстройств, влияет ряд факторов. К сожалению, часто решение основывается в основном на взглядах врача на лечение, вытекающих из его субъективных предпочтений. Как мы рассмотрим далее, более уместно основывать это решение на диагнозе и, в частности, на наличии или отсутствии ключевых симптомов-мишеней, которые предполагают, что у пациента есть какие-либо формы нейрохимических нарушений.

В широких и чрезвычайно разнородных группах расстройств, таких как расстройства настроения, *некоторые* состояния могут быть в значительной степени или исключительно вызваны биологическими факторами. Другие расстройства в таких группах имеют *некоторые* общие симптомы с психическими заболеваниями биологического происхождения, однако их этиология в значительной степени или исключительно связана с небиологическими источниками, например эмоциональными, психосоциальными или когнитивными факторами. Таким образом, остается важным вопрос, на который следует ответить при постановке диагноза и последующих решениях о лечении: "Есть ли какие-либо доказательства, позволяющие предположить, что проблемы этого человека вызваны какой-либо формой биологического нарушения?" Однако слишком часто этот вопрос формулируется крайне упрощенно: "Является расстройство биологическим или психологическим?"

Определение, что является *psyche*, а что — *soma*, в лучшем случае неоднозначно. Неизменно существует сложное взаимодействие между психологическими и биологическими факторами во всех случаях эмоциональных расстройств. Этой сложности и будет посвящена данная глава.

Психология и биология: улица с двусторонним движением

Всестороннее обсуждение классической философской проблемы дуализма разума и мозга выходит за рамки этой книги (отсылаем читателя к другим работам [*Goodman*, 1991; *Young*, 1987]). Однако мы хотели бы выделить небольшое количество случаев и исследований, которые иллюстрируют интерактивное воздействие биологических и психологических факторов.

Влияние биологических факторов на психологическую функцию

> Люди должны знать, что в мозге, и только в мозге, возникают наши удовольствия, радости, смех и шутки, а также наши печали, боль, горести и страхи... Это то, что сводит нас с ума или порождает бред, внушает ужас и страх, будь то ночью или днем, приносит бессонницу, несвоевременные ошибки, бесцельные тревоги, рассеянность и действия, противоречащие привычке.
>
> *Гиппократ*

Последние две с лишним тысячи лет сохранялось по крайней мере примитивное признание мозга вместилищем разума и эмоций.

Древние врачи стремились отметить, что травмы мозга могут привести к глубоким изменениям личности, нарушениям мышления и эмоционального контроля. И, как отмечалось в главе 1, на заре современной психиатрии в основе этой области лежали биологическая и медицинская модель.

Два довольно распространенных клинических примера служат иллюстрацией того, как нарушение функционирования мозга может привести к выраженной психиатрической симптоматике.

Случай 1

Роберт Б. — 42-летний биржевой маклер. Он всегда был амбициозным, ярким, энергичным человеком. Несмотря на обычные стрессы повседневной жизни, он никогда не испытывал серьезных психиатрических

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

проблем до недавнего времени. Месяц назад без видимой причины он начал постепенно впадать в состояние апатии, усталости и низкой мотивации. Его обычный интерес к жизни упал, его обычная острота ума притупилась, а чувство энтузиазма уступило место растущей скуке и пустоте. Он был полностью сбит с толку, анализируя свой недавний жизненный опыт, чтобы найти причину своей болезни. Но так ничего и не обнаружил.

В последующие недели он похудел, часто просыпался в 3 часа ночи и не мог снова заснуть, Роберт потерял всякое сексуальное влечение к своей жене.

При тщательном обследовании его семейным врачом в итоге выяснилось, что симптомы депрессии появились через несколько недель после того, как он начал принимать гипотензивные препараты для лечения высокого кровяного давления. Лекарство посчитали причиной его состояния, препарат заменили. Через пару недель депрессия у Роберта полностью исчезла.

Случай 2

Эми С. — 53-летняя учительница начальных классов. Хотя временами ее работа может вызывать стресс, ей очень нравится то, что чем она занимается. У Эми хорошие отношения с мужем, в браке с которым она состоит больше 20 лет, двое ее детей учатся в колледже и преуспевают во всем. У Эми обычно нет серьезных финансовых проблем, есть лишь незначительные проблемы со здоровьем. В целом дела у нее идут неплохо. Поэтому, когда у нее возникла тревога, женщина буквально растерялась.

В течение нескольких недель Эми начала испытывать нервозность, учащенное сердцебиение, бессонницу, расстройства желудочно-кишечного тракта, дрожь и потливость. Ее беспокойство возникало совершенно неожиданно и вынуждало ее уходить с работы раньше или избегать прогулок в общественных местах.

Эми проконсультировалась со своим лечащим врачом, и тот нашел виновника — новое лекарство, которое ее ревматолог прописал от артрита. После прекращения приема препарата беспокойство прошло так же быстро, как и началось.

Эти случаи иллюстрируют, как лекарственный препарат иногда может резко изменить химический состав мозга человека, что приводит к появлению серьезных психических симптомов. В случаях Роберта и Эми не было никаких доказательств присутствия давних психологических проблем и явных факторов психологического стресса.

В известном смысле мозг можно рассматривать как чрезвычайно сложную биологическую экосистему. Как и в других экосистемах, глобальное функционирование и выживание зависят от большого количества взаимосвязанных переменных. Иногда небольшие изменения в одном аспекте системы влияют на ряд других переменных — по сути, вызывая волновой эффект по всей системе. В мозге часто могут изменяться определенные тонко сбалансированные нейрохимические системы (часто используется термин *дисрегуляция*), что приводит к каскаду изменений, влияющих на многие другие нейрохимические процессы и на функционирование множества структур мозга. Лекарство, как в приведенных выше примерах, является лишь одной из многих переменных, которые могут привести к нейрохимической дисрегуляции и, как следствие, к появлению психических симптомов (подробнее о других причинах будет сказано далее в этой главе).

Случай 3

Элизабет М., 68 лет, бухгалтер на пенсии, увлеченная садоводством. Однако в течение последних 3 месяцев она не могла ухаживать за своим садом дольше нескольких минут. Ее почти постоянно охватило сильное беспокойство и возбуждение, она нервничала, заламывала руки и расхаживала по дому туда-сюда. "Я чувствую себя так, словно хочу выпрыгнуть из собственной кожи", — сказала она.

Элизабет похудела на 11 кг за три месяца, постоянно страдала от прерывистого сна. Она также начала размышлять о самоубийстве. Казалось, ее надежды на заслуженную мирную пенсию развеялись, словно над ней нависло какое-то проклятие. Она не могла определить абсолютно никаких болезненных жизненных событий, которые могли бы объяснить ее состояние.

К счастью, в конце концов выяснилось, что она страдает гипертиреозом. После успешного лечения она смогла вернуться к работе в саду, ее жизнь снова стала нормальной.

Случай 4

Джон Д. — 49-летний продавец, который гордится тем, что он общительный, энергичный и оптимистичный человек. Однако в течение последних нескольких месяцев его настроение все больше ухудшалось. Он устал, у него снизилась мотивация что-либо делать вообще. Больше всего его беспокоит отсутствие интереса проводить время со своим

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

сыном-подростком. Раньше, до появления чувства подавленности и истощения, по вечерам он играл с сыном в баскетбол, но теперь просто не мог этого делать.

Во время ежегодного медицинского осмотра Джон сказал своему врачу: "Как будто я потерял драйв, мотивацию и интерес к жизни. Это так не похоже на меня. Мне грустно, хотя мне не о чем грустить".

После нескольких тестов было установлено, что у Джона снизился уровень тестостерона. Он начал заместительную терапию тестостероном и вернулся к своему прежнему состоянию.

В этих случаях причиной было нарушение обмена веществ. Во всех приведенных примерах нейрохимические и гормональные факторы серьезно повлияли на функционирование мозга. Во всех четырех случаях люди пережили радикальные изменения. Их восприятие изменилось (возникли пессимизм, безнадежность), их самоощущение пошатнулось, эмоции вышли из-под контроля, а их физиологическое функционирование было нарушено. Конечно, у них были сильные эмоциональные реакции на эти изменения (явление, которое иногда называют *вторичными эмоциональными симптомами*); однако в обоих случаях первичная этиология была биологической.

Все специалисты в области психического здоровья сталкиваются с клиентами, которые обращаются за лечением с предполагаемыми психологическими проблемами, но на самом деле страдают биологическими расстройствами. Такие расстройства могут быть вызваны:

- медицинскими заболеваниями (например, гипертиреозом или низким уровнем тестостерона);
- приемом лекарств (по рецепту, без рецепта или в рекреационных целях);
- эндогенными психическими заболеваниями[1].

[1] Термин *эндогенный* означает "возникающий изнутри". Было обнаружено, что некоторые психические расстройства в значительной степени являются эндогенными; т.е. они возникают спонтанно при отсутствии провоцирующих психосоциальных стрессоров. Расстройства могут быть связаны с биологической аномалией, предрасположенностью или уязвимостью к дисфункции. Многие из так называемых эндогенных заболеваний, по-видимому, имеют генетические предпосылки: они передаются из поколения в поколение и предположительно могут быть связаны с определенными генетическими факторами. Подробнее об эндогенных психических расстройствах будет сказано в следующих главах.

Влияние психологических факторов на биологическую функцию

В течение очень долгого времени существовало расплывчатое представление о том, как эмоциональный стресс может влиять на физиологию. Например, на протяжении сотен лет люди замечали, что сильный стресс может привести к болезни. Семейные врачи давно обратили внимание, что после трагических потерь люди, пережившие тяжелую утрату, легко становятся жертвами болезней. Тем не менее только в этом веке взаимодействие психологии и биологии начали изучать детальнее. Начало психосоматической медицине положили новаторские работы Франца Александра в 1940-х гг. В 1980-х и 1990-х гг. наблюдался всплеск интереса и исследований в новой развивающейся области психонейроиммунологии — изучении влияния эмоциональных факторов на восприимчивость к болезням и сопротивляемость им.

Потребовалось бы несколько учебников, чтоб хотя бы начать обзор литературы по психосоматике и психонейроиммунологии. Однако мы хотели бы кратко обсудить несколько исследований, которые проливают свет на проблему взаимодействия психологии и биологии и ее связи с психическими заболеваниями. Первые два из этих исследований включали эксперименты с животными.

- Эрик Кандел и его коллеги изучали влияние опыта окружающей среды и обучения на нервную систему у аплизии (морского моллюска). Это существо хорошо подходит для такого исследования, потому что его нервные клетки довольно большие и легко визуализируются. Кроме того, аплизия хорошо реагирует на обучающие эксперименты, такие как привыкание, сенсибилизация и классическое обусловливание [*Pinsker*, et al., 1970].
- Исследователи смогли проследить нервные пути от сенсорных рецепторов в жабрах и сифоне моллюска через его примитивную нервную систему до соответствующих мотонейронов. Используя многократную экспозицию с мягкими аверсивными стимулами, исследователи смогли задокументировать конкретные биохимические изменения в синапсах, а также структурные изменения в определенных нервных клетках. Вывод: события окружающей среды и обучение на самом деле сопровождаются

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

измеримыми изменениями в нервных клетках; изменяется биология животного.

- Неврологические изменения аналогичным образом были подтверждены в исследованиях выученной беспомощности у крыс. В этих классических исследованиях грызуны помещались в крайне неблагоприятные условия, из которых им невозможно было убежать. После периода экспозиции животные начинали проявлять заметные изменения в поведении: они становились пассивными и неподвижными. И им не удавалось реализовать реакции совладания (побег) в создававшихся потом неприятных ситуациях, из которых у них *была возможность* выйти. Сначала животные обучались тому, что они не могут ничего сделать с дискомфортом, а затем крысы начали демонстрировать характеристики, напоминающие большое депрессивное расстройство у людей. Интересно, что эти беспомощные крысы не только проявляли подавленность, но также изменились биохимические функции организма. Исследования химии мозга выявили нейрохимические изменения, идентичные тем, которые наблюдаются у людей, страдающих тяжелыми реакциями горя или клинической депрессией. И вновь опыт окружающей среды изменил функционирование мозга [*Weiss*, *Glazer*, *Pohorecky*, 1976].
- Аналогичным образом в многочисленных исследованиях было показано, что биохимия людей с реактивными депрессиями заметно изменилась. Например, эмоционально здоровые люди без личной или семейной истории депрессии, сталкивающиеся с серьезными психосоциальными стрессорами (особенно потерями), могут начать испытывать симптомы депрессии. Предположительно такие люди не особенно подвержены рискам (биологическому или психологическому) депрессии, но, тем не менее, они впадают в это состояние в ответ на значительные стрессовые события. Кроме того, в качестве реакции у некоторых пациентов развиваются не только эмоциональные симптомы (грусть, пессимизм, заниженная самооценка), но и множество биологических симптомов, таких как нарушения сна и выраженные биохимические аномалии. Химические изменения включают нарушение регуляции как нейромедиаторов в головном мозге, так и гормонов (например, гормонов надпочечников, таких как кортизол). У них были обнаружены изменения

в концентрации метаболических побочных продуктов нейротрансмиттеров в анализах спинномозговой жидкости, а также выявлены изменения с помощью методов визуализации мозга, таких как ПЭТ и ОФЭКТ.

- Бакстер и коллеги [*Baxter*, et al., 1992] убедительно продемонстрировали, что психотерапия может влиять на работу мозга. Сканирование с помощью ПЭТ позволяет исследователям непосредственно наблюдать живую ткань мозга и получать данные о метаболической активности определенных областей мозга. Исследования с использованием ПЭТ-сканирования при тяжелом обсессивно-компульсивном расстройстве выявляют локализованную аномалию мозга: нарушение обмена веществ в головке хвостатого ядра — структуре мозга, которая является частью базальных ганглий. При обсессивно-компульсивном расстройстве, когда у человека наблюдаются симптомы, эта аномалия видна на снимках ПЭТ. Тем не менее после успешной поведенческой терапии (экспозиция и блокирование поведенческих реакций) функции этой области мозга нормализуются.
- Существуют также доказательства, подтверждающие теорию о том, что самые ранние эпизоды аффективных расстройств у пациентов с биполярным расстройством часто носят "реактивный" характер; т.е. начальный эпизод не является эндогенным биологическим событием, а, скорее, вызывается психологическими стрессорами. В результате начального эпизода нейроны в ключевых областях лимбической системы могут претерпеть процесс модификации (нейрохимически и даже структурно), в результате чего мозг изменяется более или менее навсегда. Результатом этого является то, что после первых 1-2 эпизодов измененное функционирование мозга подвергает нервную систему гораздо большему риску для последующих эпизодов и запускает эндогенный процесс, в результате которого аффективные эпизоды могут возникать спонтанно, даже при отсутствии психологического стресса. С этого момента, если расстройство не контролируется, каждый эпизод в дальнейшем влияет на нервную систему; порог повторяющихся эпизодов становится все ниже. Этот процесс известен как *разжигание*. Он начинается как реакция на внешние стрессоры и перерастает в преимущественно биологическое заболевание.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Это лишь некоторые из многочисленных исследований и клинических открытий, которые в совокупности убедительно подтверждают идею о том, что психологические факторы и факторы окружения могут значительно влиять на биологические и неврологические функции.

Взаимодействие биологических и психологических факторов

Очень вероятно, что между биологическими и психологическими факторами существуют сложные эффекты взаимодействия. Никогда речь не идет в контексте "всё или ничего". В приведенном выше случае Роберт Б. страдал от эндогенной депрессии и испытывал заметную сонливость, сниженную концентрацию и потерю мотивации. В конечном итоге это привело к проблемам с работоспособностью и ряду критических замечаний со стороны его начальника. Эти события стали подпитывать пламя заниженной самооценки. Низкая самооценка обычно не считается основным симптомом депрессивных расстройств, имеющих биологическую основу, но почти повсеместно она проявляется, когда пациенты живут с продолжающейся клинической депрессией.

Биологические эффекты могут опосредованно влиять на психологические функции несколькими способами.

- Измененное восприятие. Биологические эффекты могут способствовать пессимистическому мышлению, наблюдаемому при депрессивных расстройствах, и тенденции предвидеть пугающие последствия, часто возникающие при тревожных расстройствах.
- Повышенная эмоциональная чувствительность и снижение эмоционального контроля. Повышенное эмоциональное возбуждение или боль могут побудить человека стать более замкнутым в обществе и часто могут привести к множеству негативных выводов относительно личной компетентности, например: "Что со мной не так? Я плачу как младенец".
- Снижение энергии и возбуждения, потеря концентрации и мотивации, что часто приводит к ухудшению успеваемости в школе и на работе.

- Сексуальная дисфункция, которая может вылиться в межличностные проблемы в интимных отношениях.
- Причудливое поведение во время маниакального или психотического эпизода. Такое поведение может оставаться источником огромного личного смущения и стыда еще долгое время после разрешения психотического эпизода.

Эти последствия психического расстройства, основанного на биологических факторах, влияют на чувство собственного достоинства и компетентность человека в мире. С другой стороны, этот повышенный уровень отчаяния сам по себе может усилить лежащую в основе биологическую аномалию.

Практические последствия

Как упоминалось ранее, вопрос "Является ли это расстройство психологическим или биологическим?" слишком упрощен. Более уместный вопрос: "В какой степени существуют доказательства того, что биохимические факторы могут влиять на текущую симптоматику пациента?" Это гораздо больше, чем академический вопрос. В той степени, в которой мы можем определить биологическую этиологию (или по крайней мере степень биологической дисфункции как части более глобального расстройства), может быть показано фармакологическое лечение (как определяется биологическая этиология и потребность в лекарствах, подробно рассматривается в следующих главах).

Специфичность "стимула — реакции"

Специфичность "стимула — реакции" — это концепция, описывающая условия, при которых очень специфическая реакция может быть предсказана с высокой регулярностью при применении стимула. Одним из примеров может быть то, что электрический шок вызывает сокращение мышечной ткани. Эта модель подходит для некоторых видов медицинских интервенций. Например, при острой остановке сердца и дыхания способы сердечно-легочной реанимации (СЛР) могут использоваться для большинства пострадавших, независимо от их возраста, социально-экономического статуса, пола или религиозных убеждений. При обструкции дыхательных путей

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

выполнение экстренной трахеотомии целесообразно для пациентов, независимо от их эмоционального статуса, типа личности или уровня психосоциальной зрелости. Также некоторые лекарства обладают универсальным действием на всех людей; например, пентотал натрия вводит в бессознательное состояние [*Deckert*, 1985].

При назначении медикаментозного лечения в психиатрии, как правило, не *следуют* правилу специфичности реакции на стимул. Хотя конкретный механизм действия лекарства может быть идентифицирован, одно и то же лекарство, назначенное, например, двум пациентам с депрессией, может повлиять на них по-разному. Некоторые из этих различий могут быть связаны с отличиями метаболизма у разных людей (глава 4). Или лежащая в основе биохимическая аномалия у одного пациента с депрессией может отличаться от аномалии у другого пациента с депрессией, и, таким образом, лекарства должны влиять на различные базовые расстройства.

Однако, помимо этих физиологических различий, на реакции пациентов в значительной степени может влиять множество социальных, когнитивных и личностных факторов, которые имеют мало или не имеют ничего общего с биологией. В контексте лечения психотропными препаратами социокультуральный опыт и убеждения, тип личности и огромное количество личных психодинамических факторов могут и действительно влияют на реакцию пациента. Психологические функции нельзя понять с помощью простых, редукционистских концепций, подразумевающих специфичность "стимула — реакции".

Хороший клиницист *всегда* лечит человека, а не только заболевание. Мы можем выбрать воздействие на нервные клетки психотропными препаратами, но ответ *всегда* будет вплетен в сложную ткань высшей степени идиосинкразических факторов личности. Следовательно, успешное фармакологическое лечение всегда требует досконального знания не только диагноза, патологии и используемых лекарств, но и уникального значения лечения для конкретного пациента. Обычное медикаментозное лечение часто терпит неудачу не потому, что лекарства неэффективны, а потому, что клиницисты не находят времени, чтобы понять своих пациентов. Слишком часто при фармакологическом лечении сочетание факторов и взаимопонимание приносятся в жертву целесообразности.

К сожалению, во многих переполненных психиатрических клиниках некоторые психотерапевты действуют так, будто специфичность

"стимула — реакции" уместна. В результате часто эти попытки повышения эффективности лечения и экономии затрат приводят к противоположным результатам. Многие пациенты плохо реагируют на лечение и либо вынуждены требовать дополнительных амбулаторных услуг, либо продолжают оставаться в состоянии декомпенсации до тех пор, пока им не потребуется госпитализация. И, конечно же, как мы отмечали ранее, длительные страдания связаны с человеческими потерями.

В оставшейся части главы мы исследуем ряд идей, касающихся психологических факторов, которые имеют прямое отношение к результату медикаментозного лечения.

Психодинамика фармакологического лечения

Когда выписывается рецепт и лекарство принимается, на его действие почти всегда влияет ряд психологических факторов. Некоторые подобные факторы связаны с общепринятыми представлениями о "наркотиках" и "болезнях", которые укоренились в опыте большинства людей в нашей культуре. Другие факторы проистекают из сугубо личных, идиосинкразических источников, либо из сознания, либо глубоко из бессознательного.

Проницательный клиницист должен постоянно задавать следующие вопросы: "Если предложить и выписать лекарственные препараты, как это будет воспринято моим пациентом?", "Какое личное значение может быть придано этой форме интервенции?" и "Повредит ли это коллегиальному характеру наших отношений?" Назначение и рекомендация лекарств всегда происходит в межличностном контексте. Это не похоже на то, как ландшафтный дизайнер рекомендует определенное удобрение и затем применяет его на вашем газоне. Скорее, это *может* быть в высшей степени персонализированное общение между психотерапевтом и клиентом, общение, созревшее для всех видов искаженного переноса, и тип взаимодействия, который может изменить природу терапевтических отношений. К сожалению, мы считаем, что далеко не все врачи, занимающиеся фармакологическим лечением, действительно понимают эту реальность.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Рассматривая эти вопросы, мы сначала поговорим о довольно общих, широких темах, а затем перейдем к описанию более уникальных, личных проблем. Давайте рассмотрим некоторые из возможных последствий.

Общие значения

В нашей культуре, в наших клише и в языке очевидны определенные темы, которые связывают прием лекарств со злом и наказанием. Поговорка "Дай ему попробовать его собственное лекарство" — лишь один пример. В одной из классических сцен короткометражного фильма *Наша банда* злая мачеха наказывает Спанки и Люцерну, заставляя их глотать касторовое масло. Услышать плохие новости или выполнить неприятное дело иногда описывают как "проглотить горькую пилюлю". Даже у взрослых людей эта связь между "принятием лекарства" и наказанием может отражаться на подсознательном уровне.

Вероятно, более распространен шаблон, при котором прием лекарств приравнивается к тому, чтобы "быть больным". Многие пациенты с психическими симптомами могут с честью рассматривать свои трудности как "проблемы в жизни" и все же чувствовать стыд и унижение из-за того, что им предлагают принимать психотропные препараты. Невысказанное значение, которое они воспринимают, может быть таким: "Тебе нужны лекарства, значит, ты болен". А с психологической точки зрения болезнь часто несет в себе целый набор негативных коннотаций: слабость, неполноценность, сумасшествие, невменяемость и т.д. На степень присутствия этих убеждений влияет ряд факторов, включая возраст, расу, этническую принадлежность, пол, социально-экономический статус и географическое положение (например, проживание в штате Миссисипи, а не в Калифорнии).

Общая лежащая в основе озабоченность клиентов при необходимости приема психотропных препаратов заключается в следующем: "Терапевт, наверное, думает, что я не справлюсь сам — считает, что мне нужны костыли". Это может не только нанести урон самооценке клиента, но также подорвать веру человека в то, что терапевт надеется на его или ее способность к развитию и исцелению. Учтите, что у большинства людей, переживших травматическое событие, посттравматическое стрессовое расстройство не развивается. Фактически нормальная траектория исцеления для подавляющего большинства

людей, переживших травмы, — выздоровление с течением времени с опорой на внутренние психологические ресурсы и социальную поддержку. Слишком раннее назначение (или назначение вообще) лекарственных препаратов после травмирующего события может помешать или подорвать естественную траекторию выздоровления и возможность психологического роста, развития отношений и/или духовного роста, которые могут происходить после травмы (относительно концепции развития человека после травмы см. [*Tedeschi, Moore*, 2016]).

Мораль пронизывает многие представления о приеме препаратов при эмоциональных проблемах. Некоторые люди ошибочно полагают, что все психотропные препараты одинаковы. Они приходят к выводу, что все они являются "транквилизаторами", могут привести к зависимости и что такая зависимость мало чем отличается от наркотической. Таким образом, если вы принимаете наркотики, вы плохой или как минимум безвольный. Этот взгляд на препараты как на зло или по крайней мере как на опасное привыкание, поддерживается *некоторыми* программами лечения от зависимости (12 шагов). Непрофессиональные руководители некоторых групп 12 шагов по понятным причинам скептически настроены и боятся веществ, которые могут привести к злоупотреблению, игнорируя тот факт, что большинство психотропных препаратов вообще не вызывают привыкания. Человеку, которому поставили двойной диагноз, например злоупотребление алкоголем и большое депрессивное расстройство, слишком часто приходится сталкиваться с невероятным давлением в рамках своей программы реабилитации 12 шагов, и поэтому часть из них прекращает прием антидепрессантов. К счастью, специалисты многих программ реабилитации осведомлены о правильном применении некоторых психотропных препаратов и понимают их роль в лечении пациентов с двойным диагнозом.

Наконец, есть люди, воспринимающие психотропные препараты как посягательство на свободу воли и независимость. Безусловно, эта идея стала распространенной из-за сообщений в средствах массовой информации о случаях, когда психотропные препараты использовались исключительно для получения контроля над поведением пациентов. "Химические смирительные рубашки" и другие формы биологического сдерживания, такие как лоботомия, фигурируют в популярных фильмах и телепрограммах (например, *Пролетая над гнездом кукушки*, *Прерванная жизнь* и *Игры разума*). Очевидно,

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

что эти злоупотребления случались и могут происходить до сих пор. Однако надлежащим образом применяемое медикаментозное лечение часто помогает избавить людей от изнуряющих психических симптомов и способствует независимости.

Случай 5

Сара М. — 34-летняя домохозяйка. В течение последних 2 лет она страдает от сильнейших панических атак, не может выйти из дома или остаться одна. Ее муж неизменно просит родственников оставаться с Сарой или нанимает сиделку, чтобы с ней кто-то оставался, когда он уходит на работу. Сара напугана и чувствует себя униженной.

Сара сначала отказалась от предложения принимать психотропные препараты. Она восприняла рекомендацию лекарств как атаку на ее чувства адекватности и собственного достоинства. Однако, пройдя курс психотерапии, она согласилась принимать лекарства. После 8 недель лечения флуоксетином ("Прозаком") и клоназепамом панические атаки прекратились, и женщина впервые за 2 года начала выходить из дома. Шесть месяцев спустя она снова вернулась к нормальной жизни и даже сходила на концерт местного симфонического оркестра. Невозможность посещать представления этого оркестра была одной из самых больших личных потерь для Сары.

Лекарства сыграли ключевую роль в уменьшении панических симптомов Сары. Но именно ее собственное мужество позволило ей вернуться к нормальной жизни, поскольку она по своей воле решила постепенно выходить из дома или проводить время в одиночестве. В случае Сары лекарства сыграли роль в восстановлении ее независимости и возвращении к нормальной жизни.

Случай 6

Один из авторов лечил молодую женщину, Эллен Г., которая пришла в клинику психического здоровья и на первом приеме сказала следующее: "Я снова начинаю разваливаться. Я подумала, что пора сходить к врачу за рецептом и снова начать принимать торазин". Она лечилась этим нейролептиком периодически в течение последних 3 лет и теперь пришла на консультацию к новому терапевту. Специалист ответил ей следующее: "Что же, может быть, вы правы, что снова нуждаетесь в лекарстве.

Но давайте поговорим и посмотрим, сможем ли мы понять, что именно с вами происходит".

По мере рассказа Эллен о своей жизни стало ясно, что женщина испытывает симптомы серьезного посттравматического стрессового расстройства с отсроченным началом. В течение предыдущих курсов лечения психотерапевты никогда не исследовали обстоятельства ее жизни, кроме наблюдения за переживаниями паники, деперсонализации и растерянности. Они поспешили прописать ей препараты, чтобы поскорее избавить от страданий.

В новом курсе терапии лекарства не применялись. Спустя несколько месяцев Эллен заметила: "В тот первый день, когда вы не просто дали мне лекарства, а сказали: «Давайте поговорим»... Это был первый раз, когда я почувствовала надежду на терапию".

Когда лекарства прописываются, особенно если они предлагаются или рекомендуются на раннем этапе лечения, многие клиенты думают: "Врачи просто хотят накормить меня наркотиками. Они не хотят говорить... Они не хотят слышать мою боль". Пациенты могут чувствовать, что к ним относятся как к "клиническому случаю" (например, в контексте специфичности "стимула — реакции"), и в результате может возникнуть серьезный перекос в развивающемся терапевтическом альянсе или даже преждевременное прекращение терапии.

Иногда случается, что терапевты чувствуют застой в прогрессе клиента, их собственное чувство бесполезности или бессилия может привести к решению попробовать лекарства. Этот пессимизм может уловить и сам клиент. Как утверждали Джером Франк [*Frank*, 1991] и другие эксперты, одна из самых важных ролей, которые могут сыграть психотерапевты, — это поддерживать реалистичную надежду, особенно в периоды, когда клиенты чувствуют себя особенно деморализованными. Конечно, могут быть показаны психотропные препараты, и они могут стать решающей интервенций для *некоторых* "застрявших" в психотерапии клиентов. Однако выбор лекарств должен основываться на тщательном рассмотрении диагностических критериев, а не быть просто реакцией психотерапевта на собственный пессимизм. Выбор медикаментозного лечения также должен быть сделан вместе с клиентом, а не стать "приказом" клинициста. Последнее приводит к перекосу в силе, который может быть очень разрушительным для терапевтических отношений и негативно повлиять на приверженность клиента лечению.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Личные значения

Как и любой другой тип интервенции или общения в терапии, поведение и взаимодействия психотерапевта, безусловно, могут восприниматься клиентом особым, уникальным образом — способами, которые имеют смысл, когда психодинамика клиента понятна. Хотя такая личная динамика сильно отличается у разных людей, мы хотели бы рассмотреть несколько довольно распространенных примеров, которые можно встретить в клинической практике.

Пациенты с зависимыми и пограничными расстройствами личности

Запрос на лекарства (явный или неявный) от пациентов зависимого типа часто означает потребность в поддержке. Помимо прямого воздействия лекарств, облегчение симптомов может объясняться удовлетворением, которое испытывает пациент при приеме препаратов. Также важно отметить, что после того, как психотерапевт прописывает лекарства (какими бы подходящими они ни были), то определенным образом отклоняется от позиции нейтралитета, и это может иметь последствия для терапевтических отношений. И наоборот, решение не назначать или не рекомендовать лекарства может рассматриваться как "отказ".

Пациенты с обсессивно-компульсивным расстройством

Люди с обсессивно-компульсивным типом личности ценят контроль и тщательный интеллектуальный анализ. Таким образом, когда прописываются лекарства, терапевт часто сталкивается со следующим:

1) запросом подробной информации о лекарстве и его побочных эффектах;
2) частыми обсуждениями реакции на лекарства и побочных эффектов (даже если они очень незначительные);
3) беспокойством, связанным с переживаниями потери контроля, что может быть результатом даже минимальных побочных эффектов, таких как легкое седативное действие или головокружение.

Обучение тому, как и почему действуют лекарства, и тщательный анализ потенциальных побочных эффектов здесь имеют первостепенное значение.

Случай 7

Альберт К., инженер 54 лет, лечится от большого депрессивного расстройства. Этот ригидный, с обсессивно-фобическими чертами человек пришел на встречу с психотерапевтом через неделю после начала приема антидепрессантов. Неделей ранее Альберт написал компьютерную программу для ежедневного отслеживания побочных эффектов лекарств и принес с собой на сеанс список собранных данных. Программа учитывала 15 различных побочных эффектов (он взял их из *Physicians' Desk Reference*). Каждый эффект оценивался ежедневно по шкале от 1 до 10, а результаты отображались в виде суточных оценок и средних значений за неделю, а также в гистограммах. Это был стиль Альберта, его подход к медикаментозному лечению. Терапевт подумал, что это классика для пациентов с навязчивыми идеями, и был впечатлен программой и графиками Альберта. Терапевт принял такой способ отслеживания, поскольку это был стиль Альберта.

С пациентами, подобными Альберту, есть два вероятных исхода в отношении того, как клиницист, выписывающий рецепт, отреагирует на стиль поведения, наполненный навязчивыми идеями и детализацией. Специалист либо оценит, насколько Альберт вкладывается в собственное лечение, и использует информацию для улучшения и перенаправления плана лечения, либо отвергнет поведение Альберта как чрезмерное, ненужное и не имеющее большого значения для процесса лечения. В большинстве случаев первое улучшит клинические результаты и удовлетворенность пациентов, тогда как второе вызовет у пациента чувство разочарования и отвержения и потенциально приведет к менее надежным эффектам лечения.

Пациенты с тревожностью

Люди, страдающие тяжелыми тревожными расстройствами и, в частности, фобиями и паническими расстройствами, уже испытывают значительный страх в своей повседневной жизни. Часто, когда назначают лекарства, они сами по себе становятся источником страха для таких пациентов. Это часто наблюдается, когда такие люди

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

начинают принимать антидепрессанты. Препараты могут вызывать некоторые побочные эффекты, такие как учащенное сердцебиение, и они быстро интерпретируются пациентом с тревожностью как признак повышенного беспокойства и потери контроля. Это может привести к тому, что пациенты быстро прекратят прием лекарств или даже саму терапию.

Пациенты с паранойей

Проблемы, с которыми сталкиваются параноидальные пациенты, часто связаны с борьбой за контроль и независимость. Этих людей особенно пугает то, что другие берут на себя контроль над ними, и прием лекарств часто связан с этой темой. У более психотических пациентов с паранойей эта проблема нередко принимает форму бреда, когда пациенту кажется, что психотерапевт пытается его отравить.

Пациенты с депрессией

Часто пациенты с серьезной депрессией, сталкиваясь с очень незначительными побочными эффектами, горько жалуются на эти трудности или резко прекращают лечение антидепрессантами. Может быть трудно понять, почему человек, находящийся в глубокой депрессии, откажется от лечения, если все, с чем он столкнулся, — это легкая сухость во рту или седативное действие в незначительной степени. Однако следует иметь в виду, что такие люди уже чрезвычайно чувствительны к дискомфорту, переполнены психологической болью и склонны к огромному пессимизму. Хотя психотерапевт рассчитывает на значительную пользу от антидепрессанта, опыт пациента часто сосредоточен на осознании дополнительного дискомфорта здесь и сейчас и, вероятно, на постоянно мрачном видении будущего.

Пациенты с нарциссизмом

Бесконечный поиск идеальных отношений, идеальной работы и идеальной жизни, к которым стремятся эти пациенты, может распространиться также на поиск идеального лекарства, которое фармацевтические компании еще не разработали.

Лекарства как способ сопротивления

Во всех диагностических группах у пациентов часто сами лекарства и проблемы, с ними связанные, выражаются как форма сопротивления. Конечно, важно отслеживать реакцию на лекарства и поощрять диалог между пациентом и психотерапевтом относительно воздействия препаратов. Однако, когда эта тема становится доминирующей в течение часового сеанса терапии, это может указывать на то, что для человека она выполняет функцию избегания. Это означает, что акцент смещается с внутренних мыслей и чувств на симптомы и побочные эффекты. Кроме того, аргументы или жалобы по поводу лекарств также могут стать средством борьбы за контроль.

Проблемы контрпереноса

Лекарства иногда назначаются пациентам как своего рода "спасательный круг", когда психотерапевт либо опасается, что терапия неэффективна, либо беспокоится о том, что пациент испытывает чрезмерную эмоциональную боль. Хотя, конечно, иногда это может быть уместным, но также может быть проблемой контрпереноса, которая мешает лечению.

Психотерапевт иногда предлагает пациенту лекарства, чтобы смягчить удар от прекращения лечения или уменьшить вину самого психотерапевта за прекращение лечения — это проблема, которая в наши дни чаще встречается в клиниках, предоставляющих краткосрочные курсы терапии. Некоторые клиники предлагают только ограниченную психотерапию, но позволяют пациентам продолжать в той или иной форме контакты с психотерапевтами — если они принимают лекарства. Таким образом, назначение лекарств может быть способом "узаконить" продолжающийся контакт и избежать потерь, связанных с прекращением лечения.

Наша цель не в том, чтобы рекомендовать конкретные решения этих проблем динамики клиентов или контрпереноса, а, скорее, выделить их как особые трудности. Хорошо обученный психотерапевт никогда не рассматривает медикаментозное лечение в вакууме или как интервенцию в рамках специфичности "стимула — реакции". Внимательность к этим вопросам и готовность узнать о личном восприятии пациентом рекомендаций по лечению — наша лучшая защита от проблем, которые могут сорвать лечение или способствовать недостаточной приверженности к лечению.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Культурный контекст психофармакологии

На сегодняшний день доказано, что различия в метаболизме психотропных препаратов могут варьироваться (иногда значительно) среди этнических групп. Когда скорость метаболизма снижается, результатом может быть значительное повышение уровня лекарств в крови с последующим усилением побочных эффектов и возможной токсичности. Напротив, ускоренный метаболизм лекарств может привести к недостаточной концентрации препарата в крови и неэффективным результатам лечения. Различия в *фармакокинетике* (то, как организм реагирует на лекарства) действительно существуют среди этнических групп. Эти факторы могут определять успех или неудачу фармакологического лечения. Влияние этнических переменных на метаболизм лекарств подробно обсуждается в приложении 2.

Влияние этнической принадлежности и культуры на представления о лечении является важным фактором, который часто упускается из виду в психофармакологии. Помимо физиологических различий в реакции на лекарства, существует множество факторов, которые отражают культурные представления о психических заболеваниях и лечении в целом. Во многих частях мира, как и во множестве субкультур в Соединенных Штатах, взгляды на причины психических симптомов и общепринятые взгляды на лечение могут значительно различаться.

В признанном ныне классическим исследовании [*Lee, Wing, Kong*, 1992] оценивалась реакция пациентов из Китая на лечение литием. У субъектов наблюдались типичные побочные эффекты от приема лития; однако их общие реакции на эти побочные эффекты часто сильно отличались от тех, которые обычно наблюдаются у большинства пациентов, получавших лечение в западных странах. Например, хотя белые американцы, получающие лечение в США, жалуются на побочные эффекты (такие как *полидипсия*, необходимость пить много воды, и *полиурия*, частое мочеиспускание), испытуемые из Азии часто положительно воспринимают эти эффекты, потому что они рассматривают это как признак того, что лекарство очищает их тела, удаляя токсины. На их взгляд на потенциально неблагоприятные эффекты значительно повлиял культурный контекст.

Этот пример подчеркивает важность изучения определенных убеждений и проблем при необходимости лечить людей из разных культур. Хендерсон [*Henderson*, 1995], например, заметил, что латиноамериканцы и азиаты часто ожидают быстрой реакции на лечение. Это особенно важно знать, учитывая тот факт, что для многих психотропных препаратов требуется несколько недель, прежде чем можно будет увидеть заметное улучшение. По этим причинам очень важно тратить время на ознакомление с предвзятыми представлениями о лекарствах и реакции на них. Более того, поскольку в Соединенных Штатах и в других странах проживает много различных этнических и культурных групп, врач всегда должен учитывать эти различия и стремиться узнать как можно больше об убеждениях и взглядах различных популяций.

Также необходимо оценить другие факторы, связанные с культурными различиями, такие как частота употребления алкоголя и курения (которые могут влиять на метаболизм лекарственных препаратов) в определенных культурных группах. Популяции с низким доходом часто страдают от более общих проблем со здоровьем и, таким образом, могут принимать больше лекарств по рецепту (что создает почву для потенциального взаимодействия между препаратами). Многие малоимущие люди также страдают от недоедания. К сожалению, доступ к медицинскому и психологическому лечению также может зависеть от социально-экономического статуса. Это может еще больше осложняться отсутствием доступа к транспорту или высокой стоимостью проезда, финансовыми ограничениями, которые влияют на возможность приобретения лекарств, и тенденцией не обращаться к врачам для получения регулярного профилактического осмотра. Наконец, нередко люди разных рас с очень ограниченными финансовыми ресурсами обращаются к врачу в рамках коротких и менее частых приемов.

Во многих случаях традиционные терапевтические дисциплины также могут отражать доминирующие представления о здоровье. Многие пациенты не хотят открыто обсуждать определенные методы лечения с теми, кто не принадлежит к их культурной группе, из-за понятных опасений, что их слова могут быть неверно истолкованы. Кроме того, некоторые лечебные практики могут включать использование растительных препаратов, способных провоцировать проблемы при взаимодействии с лекарствами. Культурные представления о лечении также могут влиять на приверженность пациента лечению.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Если клиницист нечувствителен к альтернативным убеждениям относительно выздоровления и психических симптомов, текущее лечение может не только оказаться менее чем успешным, но и оттолкнуть пациентов до такой степени, что они вряд ли будут искать стандартное психиатрическое лечение в будущем. Таким образом, важно четко информировать пациентов, что вам очень интересно узнать как можно больше об их уникальных культурных убеждениях и выразить готовность понять их.

Кроме того, может быть полезно узнать о конкретном культурном наследии и метафорах, которые можно использовать для объяснения эффектов от лекарств. Например, в аграрных культурах идея о том, что необходимо подготовить почву и семена растений задолго до сбора урожая, может использоваться как знакомая метафора, чтобы проиллюстрировать, какое количество психотропных препаратов необходимо использовать в течение нескольких недель, прежде чем наступит облегчение симптомов.

В следующих главах мы подробно обсудим множество вопросов, связанных с планированием лечения и конкретными фармакологическими стратегиями. Излишне говорить, что никакое лекарство не может быть эффективным, если люди не принимают его, и вопросы личных убеждений, развития личности и культурного бэкграунда имеют решающее значение для оценки и понимания реакции пациентов на лекарства. Искусство психофармакологического лечения требует глубокого понимания психиатрического диагноза и оценки вариантов лечения, но в конечном итоге оно также требует понимания культурных тенденций и здравого клинического суждения для решения проблем, которые могут либо повлиять на успех терапии, либо помешать его достижению.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

3

Нейробиология

Нервная система на клеточном уровне

В этой главе представлен обзор нейробиологии, чтобы заложить основу для последующих глав, посвященных биологической этиологии и фармакологии. Для заинтересованного читателя боковые врезки содержат более подробные обсуждения.

Нервная клетка

Человеческий мозг содержит около 100 млрд нервных клеток (также называемых *нейронами*). Хотя существует множество типов нервных клеток, большинство из них функционируют аналогичным образом. Правильное функционирование нервной системы зависит от связи между нейронами. Структурно все нейроны состоят из тела клетки, дендритов, аксона и терминальных бляшек (рис. 3.1). *Дендриты* — это короткие разветвленные структуры, выступающие из тела клетки. Они получают и передают информацию в тело клетки; в каждой клетке может быть один или несколько дендритов. Чрезвычайно тонкие выступы на дендритах называются *дендритными шипиками*. *Шипики* играют главную роль в синаптических соединениях. *Аксон* — это длинное волокно, которое заканчивается утолщениями, называемыми *терминальными бляшками*. Аксон служит для проведения импульсов от тела клетки.

Внутри тела клетки находится ряд крошечных структур, ответственных за ежемоментное функционирование и выживание клетки. Каждый нейрон получает кислород, глюкозу и множество других веществ из капилляров, прилегающих к клетке. Некоторые из наиболее важных молекул, доставляемых к нервным клеткам через кровоток, представляют собой аминокислоты, которые служат строительными блоками для белков.

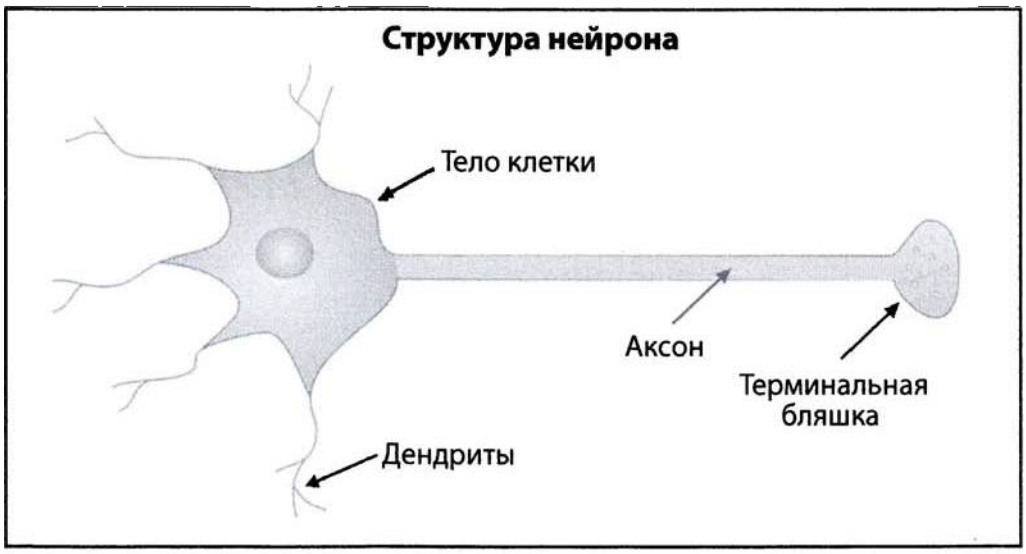


Рис. 3.1

Каждая клетка должна производить множество белков, которые затем используются для различных целей, включая производство рецепторов, ферментов, регулирующих внутриклеточные биохимические процессы, факторов роста и структурных элементов клетки. Каждая клетка также производит свои собственные молекулы-посредники (*нейротрансмиттеры*), которые секретируются клеткой и затем могут влиять на функционирование соседних нейронов. Из-за этого влияния на соседние нейроны нейротрансмиттеры иногда называют молекулами *первичных посредников*.

Межклеточное взаимодействие

Когда нервные клетки активируются и производят нервный импульс, возникающий в результате выброс электрохимической энергии начинается в теле клетки и быстро проходит по аксону (т.е. от тела клетки) до терминальной бляшки. Здесь импульс вызывает высвобождение молекул нейротрансмиттера в крошечное пространство между нервными клетками, называемое *синапсом*. Все 100 млрд нервных клеток человеческого мозга тесно взаимосвязаны, образуя около 100 трлн синапсов. Однако почти во всех случаях нервные клетки фактически не касаются друг друга; они разделены

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

этим крошечным пространством. Связь между нервными клетками происходит за счет действия нейротрансмиттеров, которые доставляют стимулы (и, следовательно, информацию) через синапс. Давайте посмотрим, как это работает, а также как это может работать неправильно.

Проводимость и передача

Процесс нервной деятельности начинается со стимуляции клетки. Различные молекулы, называемые *лигандами*, могут связываться с рецепторами и активировать их. К таким молекулам относятся нейротрансмиттеры, гормоны и некоторые лекарства. Активация возбуждающих рецепторов на дендритах или в теле клетки приводит к кратковременному изменению электрического потенциала из состояния покоя клетки. Это изменение называется *потенциалом действия*. Потенциал действия преобразуется в нервный импульс, поскольку он распространяется по дендритам, телу клетки и в итоге по аксону. В нервном окончании нервный импульс выполняет важную функцию, вызывая выброс нейротрансмиттеров в синапс. Нейрон, высвобождающий нейротрансмиттеры, называется *пресинаптическим нейроном*; нейрон, который получает нейротрансмиттеры, называется *постсинаптическим нейроном*. Процесс движения импульса по аксону называется *проводимостью*; *передача* — это прохождение импульса через синаптическое пространство.

Молекулы нейротрансмиттеров производятся в теле клетки и затем транспортируются по аксону для хранения в крошечных контейнерах (*везикулах*). Будучи заключенными в везикулы, нейротрансмиттеры защищены от разрушения ферментами, которые находятся в жидкости в пресинаптической терминальной бляшке. Получив стимул потенциала действия, везикулы мигрируют к клеточной мембране, сливаются с ней и на микросекунду создают щели (крошечные ворота в клеточной мембране), выводя свое содержимое в синапс. Рецепторы находятся на соседней постсинаптической мембране (рис. 3.2).

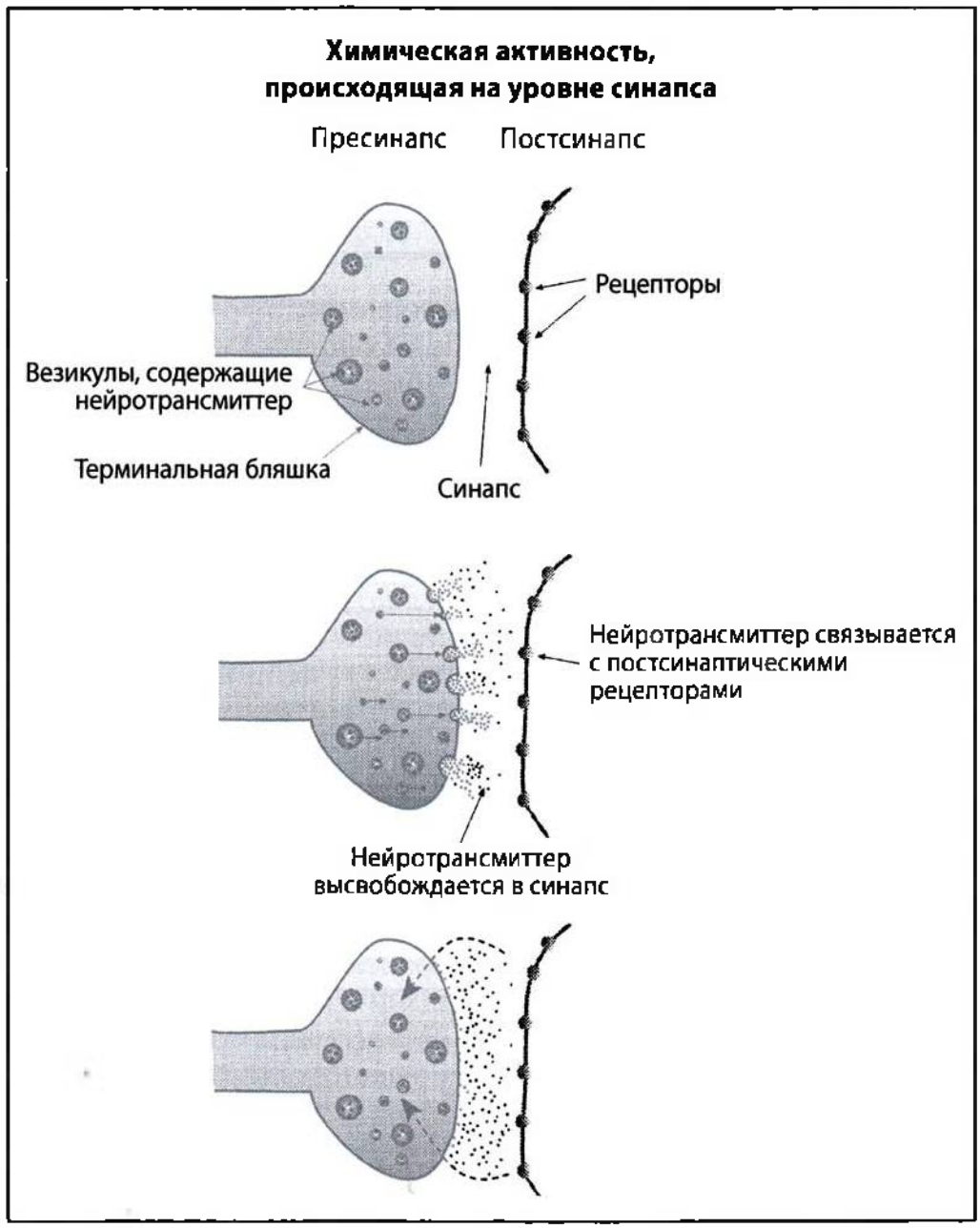


Рис. 3.2

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Эффекты связывания с рецептором

Связываемые молекулы нейротрансмиттеров, когда они высвобождаются в синапс, способны соединяться со специфическими рецепторами (например, молекулы дофамина связываются только с дофаминовыми рецепторами, хотя они могут косвенно влиять на другие нейротрансмиттеры) и не имеют прямого воздействия на другие рецепторы. *Связывание нейротрансмиттеров с рецепторами является основным средством, с помощью которого одна нервная клетка может влиять на функционирование других нейронов.*

Эффекты связывания с рецептором сильно различаются в зависимости от того, какой тип рецептора задействован. Функционально некоторые нейротрансмиттеры являются возбуждающими, поскольку они активируют соседние нейроны, а другие — ингибирующими, тормозящими (т.е. действуют как тормоз при включении; они снижают возбудимость нервных клеток). Одно заметное исключение — серотониновая система мозга. Молекула серотонина сама по себе не возбуждает и не тормозит. Все зависит от того, какой тип рецептора серотонина активирован. В настоящее время открыто 14 подтипов рецепторов серотонина. Большинство из них являются тормозящими, хотя некоторые и возбуждающими. Таким образом, если уровень серотонина повышается во всем мозге, это будет иметь множество эффектов [*Barnes, Sharp*, 1999].

Когда нейротрансмиттеры попадают в синапс, некоторые молекулы связываются с рецепторами, другие химически разрушаются ферментами, обнаруженными во внеклеточной жидкости, а многие быстро реабсорбируются пресинаптическими нейронами. Реабсорбция осуществляется с помощью *транспортного насоса обратного захвата*. Это белковая структура в клеточной мембране. Молекулы нейротрансмиттера повторно входят в нервную клетку и переупаковываются в везикулы. Это своего рода молекулярная переработка, которая позволяет использовать нейротрансмиттеры снова и снова.

Многие из доступных в настоящее время антидепрессантов действуют через ингибирование обратного захвата, когда молекула лекарства входит в щель обратного захвата и блокирует ее. В результате нейротрансмиттеры, высвобождаемые в синапс, остаются там дольше и оказывают большее влияние на постсинаптический нейрон. В конечном итоге нейротрансмиттеры разрушаются и исчезают

из-за ферментативной деградации, поэтому нервным клеткам необходимо постоянно производить новые нейротрансмиттеры для восполнения утраченных.

Молекулы-посредники

При подробном обсуждении нейротрансмиссии часто делаются различия в описании конкретных типов нейротрансмиттеров, также называемых *нейромодуляторами* и *нейромедиаторами*. Их разделяют по категориям на основании таких свойств, как размер или тип молекулы, а также места синтеза в нейроне.

Эти классификации практически постоянно пересматриваются по мере обнаружения новой информации. Независимо от критериев классификации, есть два очень важных и основных свойства, общих для большинства нейротрансмиттеров. Во-первых, эти химические вещества находятся в нейронах и высвобождаются в результате нервного импульса. Во-вторых, учитывается способность всех нейротрансмиттеров оказывать физиологическое воздействие на нейрон. Система классификации нейротрансмиттеров, которая включает биогенные амины, нейропептиды и аминокислоты, полезна для понимания психофармакологии. В каждую категорию включено множество конкретных химических соединений.

В узком определении категория *биогенных аминов* включают только адреналин, норадреналин и дофамин. Однако в более широком и практическом смысле часто сюда также включают серотонин, гистамин и ацетилхолин.

Эндорфины и энкефалины являются примерами *нейропептидов*. Их иногда называют природными опиоидными пептидами из-за их способности связываться с теми же рецепторами, что и морфин. Другие важные пептиды, которые будут обсуждаться в этой книге, — это кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ) и вещество Р.

В этом семействе нейропептидов есть множество веществ, предположительно воздействующих на такие разнообразные физиологические системы, как реакция на боль, память и обучение, аппетит и регуляция температуры.

Нейротрансмиссия *аминокислот* распространяется по всему мозгу. В количественном отношении аминокислоты составляют большинство всех посредников в головном мозге. Есть несколько аминокислотных нейромедиаторов, имеющих отношение к нейропсихиатрии. Глутамат, который высоко концентрирован в головном мозге, и аспартат, который локализован в спинном мозге, являются возбуждающими. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), в большом количестве содержащаяся в головном мозге, и глицин, главным образом обнаруживаемый в спинном мозге, являются тормозящими. Нейротрансмиссия аминокислот является основным направлением исследований нервно-психических заболеваний и разработки лекарств.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Достижения в исследованиях нейротрансмиттеров бросили вызов классическим критериям типологии нейромодуляторов [*Snyder, Ferris*, 2000]. Газы оксид азота и диоксид углерода считаются атипичными нейротрансмиттерами. Они отличаются от типичных нейротрансмиттеров тем, что не хранятся в пресинаптических бляшках и не взаимодействуют через постсинаптический рецепторный комплекс. Зеркальные аминокислоты, известные как *энантиомеры*, также изучаются с целью определить, обладают ли они необходимыми свойствами, чтобы считаться нейротрансмиттерами. Одна из таких молекул, D-серин, может оказаться важной в этиологии и лечении шизофрении и посттравматического стрессового расстройства.

Было высказано предположение, что D-серин и глутамат соединяются для активации NMDA-рецепторов. Атипичная особенность D-серина заключается в том, что он находится в глии (поддерживающих клетках, окружающих нейроны, ответственных за структурную стабильность, изоляцию нервных клеток и удаление мертвых нейронов), а не в самих нейронах. Другой предлагаемый новый нейротрансмиттер — аденозин, который обладает нейроактивными свойствами, но не является ни биогенным амином, ни аминокислотой.

Сквозь синапс: рецепторы и внутриклеточная активность

Рецепторы — это белковые молекулы, которые вырабатываются нейроном и встроены в клеточную мембрану. Часть молекулы обнажается на поверхности мембраны нейрона, а другой конец проникает в клетку. Открытая часть имеет определенные участки связывания, где молекулы-посредники могут прикрепляться и, таким образом, активировать рецептор.

Большинство нервных клеток имеют от двух до трех тысяч рецепторов на поверхности тела клетки и дендритов. Любая конкретная клетка может иметь десятки подтипов рецепторов на своей поверхности (например, дофаминовая клетка может иметь дофаминовые рецепторы, а также рецепторы серотонина, опиатные рецепторы и другие, что позволяет воздействовать на нее множеству нейротрансмиттеров и гормональных молекул). Большинство рецепторов находится на поверхности клетки, хотя некоторые расположены внутри тела клетки.

Абсолютное большинство рецепторов и соотношение тормозящих и возбуждающих рецепторов (тормозов и ускорителей), которые

в конечном итоге помогают определить уровни чувствительности/возбудимости клетки, частично определяются генетикой, органическими свойствами и составом клетки. Однако важно отметить, что на популяции рецепторов значительно влияют внешние факторы — например, воздействие стрессоров или лекарств (см. врезку "Влияние стресса на рецепторы").

Продолжительность жизни рецепторов составляет от 12 до 24 часов. По истечении этого времени они изнашиваются или повторно всасываются в клетку. Таким образом, на протяжении всей жизни человека нервные клетки должны быть способны непрерывно воспроизводить популяцию рецепторов и заменять потерянные рецепторы. Кроме того, клетка должна иметь возможность регулировать популяцию рецепторов в соответствии с условиями окружающей среды. Таким образом, нервные клетки никоим образом не статичны. Чтобы справиться со стрессорами, они постоянно меняются, и удивительно, как нервная система может делать это столь эффективно (по крайней мере большую часть времени).

Один из вариантов классификации рецепторов — с *функциональной* точки зрения, что основано на конечном результате соединения "нейротрансмиттер — рецептор". Главное различие — торможение и возбуждение. Это означает следующее: при активации молекулой-посредником воздействие на клетку будет увеличивать или уменьшать нейрональное возбуждение?

Другой способ классифицировать рецепторы — с *механистической* точки зрения. Другими словами, как проявляется активность рецептора-лиганда? Большинство типов активности рецепторов можно разделить на 5 основных видов, которые часто называют *сигнальными механизмами*. Исследования сигнальных механизмов становятся все более важными для понимания биологического функционирования (и сбоев в нем) и обеспечивают растущую платформу для разработки новых лекарств. В нейропсихиатрии двумя наиболее важными типами сигнальных механизмов являются *процесс, опосредованный ионным каналом*, и система вторичного посредника, связанная с G-белком, описанная во врезке "Внутри нейрона: системы вторичных посредников и экспрессия генов". Эти два механизма также известны как *ионный* или *метаботропный* соответственно.

Ионный механизм работает, когда рецепторы связаны с ионными каналами. Ионные каналы — это крошечные поры на поверхности мембран нервных клеток. Когда нейротрансмиттеры, лекарственные

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

вещества или другие лиганды связываются с этими рецепторами, это приводит к временному открытию ионного канала, что позволяет некоторым ионам (электрически заряженным молекулам, например хлориду или натрию) проходить через мембрану (во время мгновенного открытия каналов мембрана считается *проницаемой* для определенных молекул). Ионные воздействия ответственны за быстрые и скоротечные изменения в активности нервных клеток, возбуждение нейронов, лежащее в основе сенсорного восприятия, или произвольную мышечную активность.

Большинство психотропных препаратов не действуют через ионные рецепторы. Единственным исключением являются легкие транквилизаторы/бензодиазепины, которые способствуют открытию хлорид-ионных каналов. Как только эти препараты попадают в центральную нервную систему (ЦНС), они могут быстро начать действовать (т.е. успокаивать).

Метаботропный механизм действия, напротив, не происходит быстро; скорее, он связан с постепенными изменениями в функционировании нейронов, которые происходят в течение часов, дней, недель или даже месяцев. Когда лиганды связываются с этими рецепторами, они действуют, активируя так называемые *системы вторичных посредников* в цитоплазме клетки. Считается, что этот процесс включает в себя каскад химических процессов, которые запускают ряд внутриклеточных биохимических изменений. Эти изменения во внутреннем химическом микроокружении клетки регулируют или влияют на клеточную активность, частично воздействуя на экспрессию генов.

Большинство психотропных препаратов действуют, влияя на метаболические рецепторы, и это отчасти объясняет, почему большинство этих лекарств необходимо принимать в течение нескольких недель до начала заметного симптоматического улучшения.

Влияние стресса на рецепторы

Многие биологические системы называют "регулируемыми". Это означает, что организмы, системы органов, ткани или отдельные клетки для выживания могут изменять свои функции (химические функции и даже структуру/морфологию), чтобы приспособиться к изменяющимся условиям окружающей среды. Однако существует также врожденная тенденция к возвращению к исходному уровню или "гомеостазу" после того, как изменение

окружающей среды закончилось. Если такое нарушение длится долгое время (как в случае хронического стресса или злоупотребления наркотическими веществами), клетки могут реагировать разными способами (например, развивая толерантность, регулируя уровни возбудимости и т.д.).

Нейрональная адаптация происходит через механизмы повышения или снижения регуляции. Хроническое воздействие высокого уровня стресса вызывает бомбардировку некоторыми возбуждающими нейротрансмиттерами. Это часто приводит к снижению регуляции (уменьшению количества и плотности) рецепторов возбуждения. И наоборот, аномально низкие уровни определенных нейротрансмиттеров или гормонов могут стимулировать повышенную регуляцию возбуждающих рецепторов в качестве попытки клеток нормализовать активность/скорость возбуждения нейронов. Это всего лишь одна из форм биологической гибкости и адаптации, наблюдаемой в ответ на изменения во внешней среде [*Post, Weiss, Leverich*, 1994; *Post, Weiss*, 1997].

Оценка состояния плотности рецепторов в определенных областях мозга — это один из способов выявления конкретных типов патологии (например, депрессии) и/или эффектов от приема психотропных препаратов.

Обычно термины *повышенная* и *сниженная регуляция* относятся к изменениям количества рецепторов. Однако эти термины иногда используются для обозначения изменений в общей системе нейротрансмиттеров (например, *повышенная регуляция серотонина* в головном мозге может относиться к увеличению активности серотонина в глобальной центральной нервной системе).

Внутри нейрона: системы вторичных посредников и экспрессия генов

Благодаря действию метаболических рецепторов (также называемых *рецепторами, связанными с G-белками*) молекулы лекарств и другие лиганды способны активировать G-белки (крошечные молекулы белка, которые расположены рядом с внутренней поверхностью клеточной мембраны). Активация G-белков является отправной точкой для разнообразных биохимических изменений, которые затем могут происходить внутри клетки. G-белки действуют как молекулярные переключатели, активируя ферменты в цитоплазме. Активация G-белка также может влиять на ионные каналы (не открывая их как таковые, а, скорее, изменяя их внутреннюю возбудимость). Но их более распространенная роль — активация ряда ферментов, вместе называемых *вторичными посредниками*. Они обычно представляют собой небольшие водорастворимые молекулы, обнаруживаемые в цитоплазме.

Основным средством активации вторичных посредников является биохимическая реакция, называемая *фосфорилированием белка*. Вторичные

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

посредники регулируют ферменты, называемые протеинкиназами, которые переносят фосфатные группы из аденозинтрифосфата (АТФ) на определенные белковые субстраты, тогда как протеинфосфатазы в основном делают противоположное (т.е. удаляют фосфаты). Затем измененные белки "активируются" и могут вызывать несколько различных изменений в функционировании клеток, в том числе:

- инактивацию ионных каналов или, наоборот, активацию других ионных каналов;
- включение выработки нейротрансмиттеров;
- влияние на экспрессию генов (т.е. включение генов) [*Hyman, Nestler*, 1996; *Post, Weiss, Leverich*, 1994; *Post, Weiss*, 1997].

В ядре всех клеток человека присутствует 23 пары хромосом. Каждая хромосома состоит из длинных двухцепочечных молекул ДНК. В ДНК встроены гены (последовательности нуклеотидов). Каждая клетка содержит все гены для всего человеческого тела (т.е. генома человека), хотя каждая клетка имеет доступ и экспрессирует только те последовательности генов, которые отвечают за функционирование этой конкретной клетки. Последовательности генов — это молекулярные схемы для производства белков (которые впоследствии производятся в клетке и дают множество молекул, имеющих набор важных функций, например рецепторы, факторы роста, ферменты и т.д.).

Чтобы гены влияли на клеточное функционирование, сначала необходимо получить доступ к ним и активировать их (т.е. инициировать экспрессию генов). Специфическая экспрессия генов может быть эндогенным процессом, но также может зависеть от стимуляции окружающей среды (например, активируется стрессорами и некоторыми лекарствами, которые могут включать или выключать гены и, таким образом, влиять на скорость синтеза белка). Экспрессия гена включает несколько этапов. Факторы транскрипции, активируемые вторичными посредниками, прикрепляются к определенным участкам молекулы ДНК (сайтам промотора) и, в свою очередь, активируют гены (обнажают их и инициируют процесс транскрипции генов на молекулах матричной РНК). Молекулы матричной РНК (мРНК; также белки) выравниваются вместе с ДНК и создают копию последовательности гена (подобно тому, как компакт-диск используется для копирования данных с жесткого диска компьютера). Затем мРНК покидает ядро и перемещается в часть клетки, известную как *эндоплазматический ретикулум*. Здесь мРНК прикрепляется к рибосомам, из которых строятся белки.

Затем транспортная РНК (тРНК) собирает аминокислоты из цитоплазмы и помогает расположить их в определенной последовательности, закодированной на мРНК. В результате формируется цепочка аминокислот, которая

в собранном виде образует белок. Конечные молекулы называют *генным продуктом*. Вторичные посредники могут либо способствовать, либо мешать экспрессии генов. И в конечном итоге стимуляция нейротрансмиттерами под влиянием стрессоров или лекарств повлияет на вторичных посредников. Кроме того, гормоны стресса, такие как глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы и половые гормоны, также могут влиять на скорость экспрессии генов.

Сбои в активности нейронов

На клеточном уровне в головном мозге может возникнуть ряд проблем, что приведет к появлению психических симптомов. В большинстве случаев эти патологические клеточные изменения происходят после периода времени, в течение которого определенные нейроны подвергаются сильнейшему возбуждению, вызванному психологическим стрессом или злоупотреблением наркотиками. Постепенно во внутренних химических процессах и даже в структуре ключевых нервных клеток развиваются аномалии, ведущие к нейрональным сбоям. Давайте рассмотрим несколько распространенных дисфункций, которые, как считается, лежат в основе серьезных психических заболеваний (эти нарушения будут рассмотрены более подробно в следующих главах).

- Первоначальный синтез (производство) нейротрансмиттеров может быть подавлен, поэтому для высвобождения доступно небольшое количество нейромодуляторов.
- Нейротрансмиттеры могут подвергаться чрезмерной деградации ферментами (такими как моноаминоксидаза — МАО).
- Определенные биологически обусловленные нарушения или лекарственные препараты могут способствовать или ингибировать высвобождение нейротрансмиттеров пресинаптическими бляшками.
- Процесс абсорбции обратного захвата может быть изменен. Например, злоупотребление кокаином приводит к блокированию щелей обратного захвата дофамина. При клиническом большом депрессивном расстройстве обратный захват серотонина, норадреналина и/или дофамина может ускоряться.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

- Рецепторы могут быть либо ненормально активированы, либо подавлены (см. врезку "Влияние стресса на рецепторы"), вызывая сбои в активности нейронов.
- Патологические изменения могут возникать в экспрессии генов из-за заметных изменений во вторичных посредниках (см. врезку "Внутри нейрона: системы вторичных посредников и экспрессия генов") и могут привести к многочисленным аномальным клеточным реакциям, включая рост клеток, изменение чувствительности рецепторов, ретракцию дендритов, потерю дендритных шипиков и/или гибель клеток (*апоптоз*).

Влияние сбоев в активности нейронов

Нервные клетки в трех важнейших системах нейротрансмиттеров (дофаминовой, серотониновой и норадреналиновой) в сумме составляют менее 1% от общего числа нейронов головного мозга. Тем не менее сбои в любой из этих систем могут привести к заметному нарушению регуляции мозга и иногда к катастрофическим психическим симптомам. Иногда изменения в нервной системе относительно скоротечны, например, как те, которые возникают при определенных расстройствах адаптации. В других случаях воздействие более сильное и продолжительное, но оно также может привести к спонтанной ремиссии, как в случае некоторых типов большого депрессивного расстройства. Однако при многих психических расстройствах лежащие в основе биологические изменения без лечения могут быть более или менее постоянными и часто прогрессирующими (например, биполярное расстройство).

Нейроанатомия

Достижения в области нейробиологии, особенно новые методы нейровизуализации (такие как функциональная МРТ, ПЭТ и ОФЭКТ-сканирование), позволили исследователям более точно определить, какие структуры мозга участвуют в когнитивных, перцептивных и эмоциональных аспектах функционирования мозга. Аналогичным образом такие методы сделали возможным определение структур мозга и систем нейротрансмиттеров, которые, по-видимому,

не работают в случаях первичной патологии головного мозга и психопатологий, требующих нейрохимического лечения.

Хотя о нейроанатомии и функционировании мозга были написаны целые тома, в этом обсуждении мы коснемся только тех структур мозга, которые, как считается, имеют отношение к изучению психических расстройств. Далее представлен очень краткий обзор функциональной нейроанатомии, который заложит основу для специфического материала, представленного в следующих главах.

Структуры мозга

С практической точки зрения мозг можно разделить на три базовых отдела: а) ствол мозга и прилегающие к нему структуры; б) центральное ядро мозга (включая лимбическую систему, промежуточный мозг и базальные ганглии); и в) кора головного мозга (рис. 3.3). Ясно, что высшая область мозга, кора головного мозга, отвечает за многое из того, что делает нас человеком: восприятие, сложные когнитивные процессы, проверка реальности, инициирование поведения, составление суждений и т.д. Интересно, однако, мнение, что основные биологические дисфункции, наблюдаемые при психических расстройствах, происходят в основном за пределами собственно коры головного мозга.

Серьезные психические заболевания, по-видимому, связаны с нейрохимическими дисфункциями, возникающими в различных подкорковых областях: лимбической системе, базальных ганглиях, ретикулярной системе и стволе мозга. Эти структуры мозга сложно взаимосвязаны и играют критическую роль в опосредовании первичных аффективных состояний и множества биологических ритмов и побуждений (таких как сон, секс и голод).

На рис. 3.4 показаны основные структуры, обнаруженные в этих базовых областях ЦНС, со ссылкой на их различные нормальные функции и предполагаемую психопатологию, связанную с каждой структурой мозга. Однако важно отметить, что очень немногие психические расстройства, если таковые вообще присутствуют, были связаны с патологией или дисфункцией какой-либо отдельной структуры мозга, хотя определенные нейроанатомические области явно участвовали в том, чтобы играть особую роль в определенных психических расстройствах.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

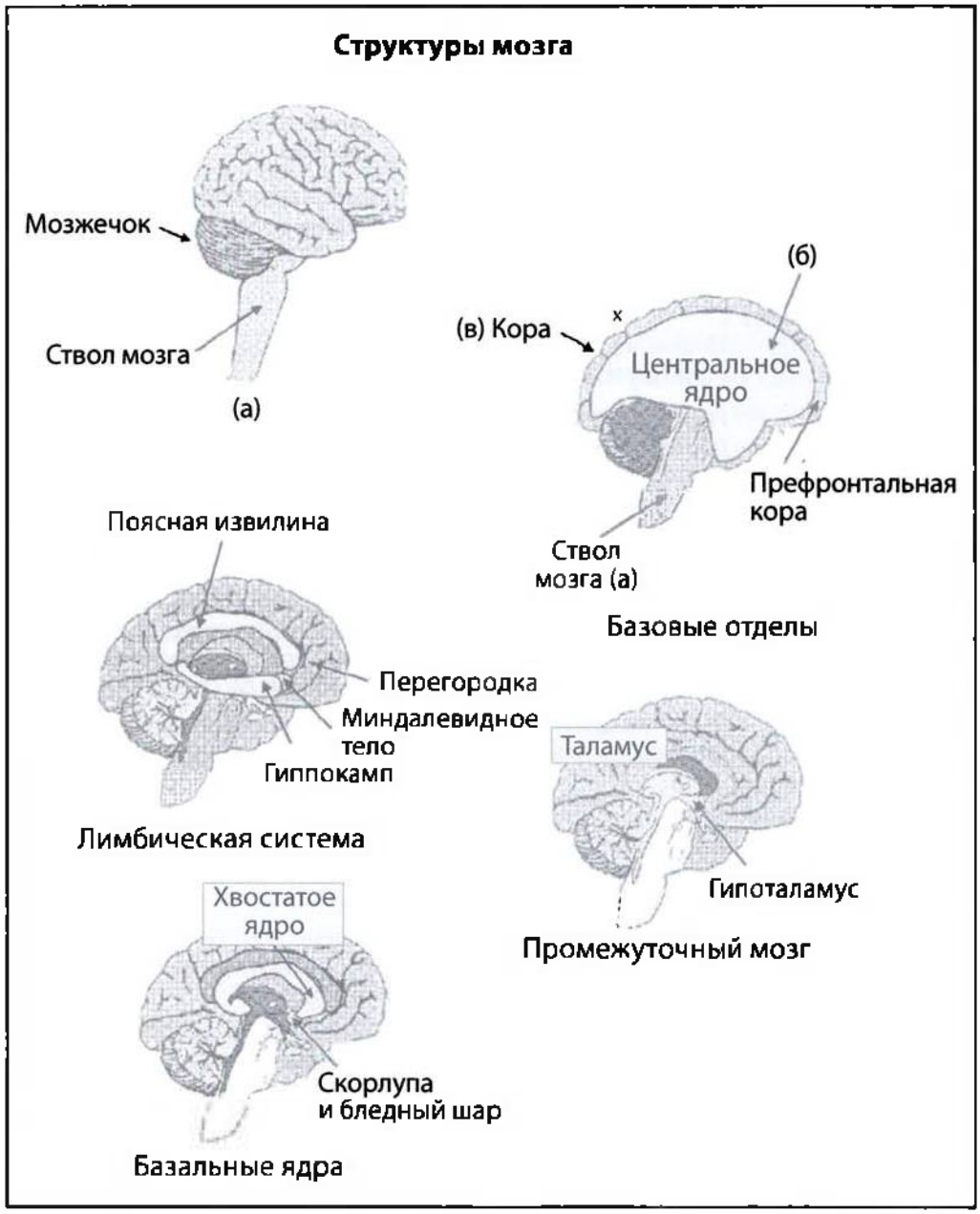

Структуры мозга
Мозжечок
Ствол мозга
(а)
(б)
(в) Кора
Центральное ядро
Префронтальная кора
Ствол мозга (а)
Базовые отделы
Поясная извилина
Перегородка
Миндалевидное тело
Гиппокамп
Лимбическая система
Таламус
Гипоталамус
Промежуточный мозг
Хвостатое ядро
Скорлупа и бледный шар
Базальные ядра

Рис. 3.3

Нейроанатомия, психологические функции и психопатология

Структуры мозга	Функции	Психопатология
Кора	Высшие психические функции	Деменция, состояния спутанности сознания
Префронтальная кора	Контроль импульсов, внимание, мониторинг поведения, организация комплексной обработки информации	Синдром дефицита внимания, шизофрения, обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия
Промежуточный мозг		
таламус	Многие нервы проходят через эту структуру мозга	Не связан с серьезными психическими расстройствами
гипоталамус	Регулирует циклы сна, голода, половое влечение; контролирует эндокринную и вегетативную нервную систему; влияет на иммунную систему	Депрессия, тревожные расстройства, нарушения сна
Лимбическая система		
миндалевидное тело	Выявляет и контролирует агрессию, примитивная оценка угрозы	Расстройства контроля над импульсами, депрессия, пограничное расстройство личности*, тревожные расстройства
перегородка	"Врата" эмоций и стимулов, центры удовольствий	Шизофрения, нарушения контроля над импульсами, аддиктивные расстройства
поясная извилина	Нейрональные пути, соединяющие структуры лимбической системы и префронтальные доли; регуляция аффектов	Обсессивно-компульсивное расстройство, тревожные расстройства
гиппокамп	Краткосрочная память, обучение новым навыкам, импульсный и эмоциональный контроль	Болезнь Альцгеймера, синдром после сотрясения мозга, депрессия
Базальные ганглии	Контроль моторных функций и аспектов привычного поведения	Болезнь Паркинсона, побочные эффекты нейролептиков (экстрапирамидные симптомы), обсессивно-компульсивное расстройство
Ствол мозга		
ретикулярная система	Нейрональные пути, соединяющие лимбическую систему и префронтальные доли; фильтр стимулов или "врата"	Синдром дефицита внимания, шизофрения

*вероятно, но связь не доказана

Рис. 3.4

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Каждая область мозга активируется и контролируется определенными нервными клетками. Миллиарды взаимосвязанных нервных клеток организуют сложные взаимодействия, необходимые для выполнения множества функций, начиная от основных инстинктов, рефлексов и жизнеобеспечения, таких как регулирование артериального давления, до способностей к высшей нервной деятельности, например абстрактному мышлению. Когда все работает должным образом, люди могут реагировать на физиологические и психологические потребности нормальным и адаптивным образом.

Однако функционирование мозга может быть нарушено повреждением ткани мозга, травмой, токсинами, болезнью или нарушением работы нервных клеток. Иногда такие нарушения могут затрагивать лишь крошечный процент нейронов мозга. Однако результаты могут быть ужасающими. Специфическая природа и место дисфункции мозга будут рассмотрены в следующих главах по мере изучения физиологических основ основных психических расстройств. Здесь представлен обзор функциональной нейроанатомии (рис. 3.5). Он фокусируется только на тех структурах и системах мозга, которые в настоящее время считаются лежащими в основе психических расстройств.

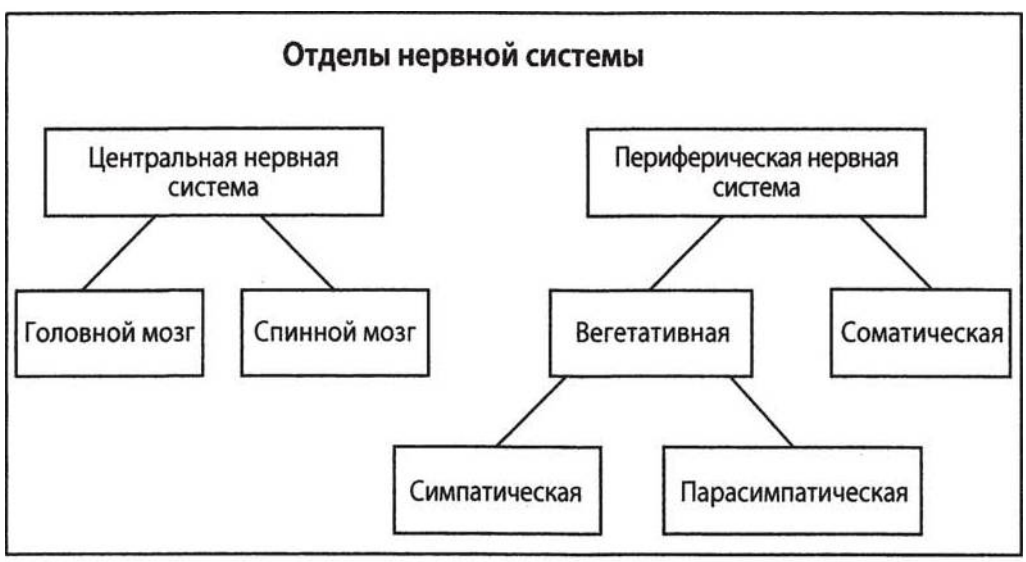


Рис. 3.5

Гипоталамус

Данный примитивный мозговой центр размером с горошину расположен в основании мозга. Это сложная структура, которая отвечает за регулирование множества биологических функций, включая циркадные ритмы, циклы "сна — бодрствования", температуру тела, аппетит, половое влечение и вегетативную нервную систему. Гипоталамус также отвечает за производство многих важных гормонов, в том числе кортикотропин-рилизинг гормона (регулирует "гормон стресса" кортизол), гонадотропин-рилизинг гормона (регулирует репродуктивные гормоны), окситоцин (регулирует половое возбуждение, заботу о детях и лактацию) и вазопрессин (регулирует уровень воды в организме и артериальное давление). Известные теперь нейротрансмиттеры серотонин, норадреналин и дофамин, как считается, имеют решающее значение в регулировании определенных аспектов функционирования гипоталамуса. Эта область также тесно связана со структурами лимбической системы и гипофизом.

Лимбическая система: "эмоциональный мозг"

Структуры лимбической системы (миндалевидное тело, перегородка, поясная извилина и гиппокамп) являются общими для всех млекопитающих (рис. 3.3). Лимбическая система участвует в трех основных функциях: оценка эмоциональных стимулов, инициирование эмоциональных реакций (например, реакция "бей или беги") и, наконец, отключение реактивности после исчезновения внешних стрессоров (и восстановление нервной системы и организма до состояния гомеостаза).

Очень подробное обсуждение лимбической системы выходит за рамки этой книги, хотя здесь мы затронем несколько основных вопросов.

Обработка информации

Поступающая сенсорная информация оценивается двумя основными центрами обработки в головном мозге. Кора головного мозга (наиболее развитая часть) может обрабатывать сложную

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

информацию и регулировать критическое мышление. В подкорковой области существует параллельная система. Миндалевидное тело (в головном мозге есть два миндалевидных тела, по одному в каждой височной доле) также способно регистрировать, воспринимать и анализировать сенсорные данные. Однако оценка факторов стресса окружающей среды на уровне миндалевидного тела является грубой. Эта структура мозга способна участвовать в общем распознавании образов, и, если образы напоминают объекты или события, ранее связанные с опасностью, нейронные импульсы, выходящие из миндалевидного тела, вызывают реакцию "бей или беги" (независимо от коры головного мозга). Поскольку восприятие на уровне миндалевидного тела часто бывает быстрым, грубым и неточным, возникает множество ложных тревог (например, неправильное восприятие веревки как змеи). Однако эта примитивная система оценки опасности считается адаптивной и в конечном итоге помогает или облегчает выживание [*Le Doux*, 1996].

Реакция "бей или беги"

Когда человек сталкивается со стрессором, как отмечалось выше, это воспринимается и интерпретируется на двух уровнях (корковый и подкорковый), и возникает эмоциональная реакция. Основным путем прохождения этой реакции является активация нейронов гипоталамуса миндалевидным телом.

На уровне гипоталамуса активируются три основных пути ответа на стресс (более подробно они проиллюстрированы на рис. 9.2 и 9.3 в главе 9). Первая и наиболее очевидная реакция на предполагаемую опасность вызывается симпатической нервной системой (СНС). Нервы СНС проходят практически ко всем участкам тела и немедленно выделяют норадреналин. Это быстро активирует адренорецепторы и вызывает учащенное сердцебиение, повышение артериального давления и потоотделение. Нервы СНС также проникают в ядро надпочечника (мозговое вещество надпочечников), которое затем выделяет норадреналин и адреналин в кровоток.

Два дополнительных пути называются нейроэндокринными (т.е. работающими за счет активации мозгом эндокринных желез). Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (обычно называемая *осью ГПН*) приводит к высвобождению стероидных гормонов из

надпочечников (этот класс гормонов включает глюкокортикоиды, которые способствуют высвобождению глюкозы в кровоток). У человека основным глюкокортикоидом является кортизол ("гормон стресса").

Второй нейроэндокринный путь — это ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. При активации он вызывает высвобождение двух гормонов щитовидной железы: тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Комбинированный эффект этих первичных гормонов стресса, наряду с активацией СНС, заключается в быстрой мобилизации организма для принятия мер по предотвращению опасности ("бей или беги").

Возвращение к исходному уровню

Наконец, различные гормоны стресса, циркулирующие по кровотоку, повторно попадают в мозг и вызывают отключение стрессовой реакции. Этот процесс гормональной обратной связи позволяет нервной системе регулировать себя и, когда опасность исчезает, возвращаться в состояние гомеостаза.

Гиппокамп — одна из важнейших лимбических структур, снижающих возбуждение; в некотором смысле он отключает реакцию на стресс (в частности, отключает ось ГГН). Гиппокамп (тоже парная структура, по одному в каждой височной доле) плотно заселен глюкокортикоидными рецепторами (ГР). Когда молекулы кортизола достигают гиппокампа и связываются с ГР, это активирует гиппокамп, который затем оказывает тормозящий контроль над гипоталамусом и, таким образом, деактивирует стрессовую реакцию. Обратная связь и торможение также происходят на уровне гипоталамуса и гипофиза. Кроме того, существуют некоторые данные, свидетельствующие о том, что передняя (фронтальная) часть поясной извилины также играет роль в снижении эмоционального возбуждения [*Mayberg*, 1997].

Периферическая нервная система

Как показано на рис. 3.5, помимо ЦНС (головного и спинного мозга), нервная система включает еще один отдел — периферическую нервную систему (ПНС). Внутри ПНС находится соматический отдел, который контролирует произвольную деятельность скелетных мышц и передает информацию от органов чувств в ЦНС.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Вторая ветвь периферической нервной системы — вегетативная нервная система (ВНС). ВНС иннервирует непроизвольные мышечные структуры, такие как сердце, гладкие мышцы и железы. Дальнейшими отделами периферической ВНС являются симпатическая и парасимпатическая системы. Эти системы обычно можно рассматривать как антагонистические, хотя это не обязательно для всех видов деятельности. Большинство органов иннервируются обеими системами, и регулирование осуществляется через противоположные функции.

Симпатическая нервная система (СНС) играет роль в реакции "бей или беги". Приведенная в движение активностью лимбической системы и гипоталамуса, СНС мобилизует организм для принятия мер в ответ на опасные ситуации. И наоборот, парасимпатическая система, которая активируется во время расслабления и покоя, снижает частоту сердечных сокращений и кровяное давление в общей попытке сохранить энергию (рис. 3.6).

Влияние активности СНС и ПНС на органы-мишени

Орган или железа	Симпатическое действие	Парасимпатическое действие
Зрачки	Расширение	Сужение
Слюнные железы	Прекращение выделения секрета	Выделение секрета
Легкие (бронхи)	Расширение	Сужение
Сердце	Учащение сердцебиения	Замедление сердцебиения
Желудочно-кишечный тракт	Приостановка работы	Возобновление работы
Надпочечники	Выделение секрета	—
Мочевой пузырь	—	Опорожнение
Артерии	Сужение	Расширение

Рис. 3.6

К сожалению, многие психотропные препараты могут влиять на парасимпатическую и симпатическую нервные системы, вызывая побочные эффекты. Работа парасимпатической системы

опосредуется химически ацетилхолином. Как мы увидим в последующих главах, многие психотропные препараты обладают антихолинергическим действием (т.е. блокируют ацетилхолин), что приводит к побочным эффектам (рис. 3.7). Однако некоторые лекарства, используемые в психофармакологии (бета-адреноблокаторы, такие как пропранолол и атенолол), могут использоваться для смягчения эффектов гиперактивности симпатической нервной системы, тем самым уменьшая беспокойство и его физические проявления (например, тремор рук, потливость, дрожащий голос).

Работа симпатической системы опосредуется в первую очередь норадреналином (нервные клетки, активируемые норадреналином, адреналином и родственными соединениями, называются *адренергическими нейронами*). Некоторые психотропные препараты либо блокируют, либо активируют адренергические нейроны в СНС, также вызывая нежелательные эффекты.

Побочные эффекты, влияющие на вегетативную нервную систему

Парасимпатическая система — антихолинергические эффекты	Симпатическая система — адренергические эффекты
Помутнение зрения	Гипотония (низкий уровень норадреналина)
Сухость во рту	Учащенное сердцебиение (повышенный норадреналин)
Запор	
Задержка мочи	

Рис. 3.7

Пути развития психопатологии

Конечно, ряд психических расстройств, по-видимому, не связан с серьезной дисфункцией в базовой нейробиологии или нейрохимии. Такие расстройства можно рассматривать в первую очередь как психологические реакции на психосоциальные стрессоры и/или сложности характера и темперамента. Однако обнаруживается, что все большее число психических расстройств имеет нейробиологические аспекты; либо первичная биологическая проблема является

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

главной причиной, либо изменения в мозге возникли в результате столкновений со стрессовыми жизненными событиями.

Среди нарушений, имеющих биологический элемент, рассмотрим следующие.

- Генетически переданная уязвимость, которая может проявляться как психическое расстройство. Сюда входят такие расстройства, как шизофрения, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и синдром дефицита внимания. Другие состояния, которые могут быть связаны с генетическими факторами, включают обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство и некоторые расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами.
- Не имеющие неврологическую природу заболевания, которые в конечном итоге влияют на нейрохимию (например, заболевание щитовидной железы).
- Приобретенная дисфункция головного мозга, вызванная множеством причин, таких как травма мозга, отравление токсинами, хронические последствия злоупотребления психоактивными веществами, первичные заболевания головного мозга (например, опухоли головного мозга, болезнь Альцгеймера и т.д.), а также пренатальные факторы, вызвавшие аномальное развитие мозга, например фетальный алкогольный синдром и т.д.
- Аномальное развитие мозга из-за чрезмерного стресса. Значительные исследования убедительно доказывают, что очень сильный стресс может навсегда более или менее изменить функционирование мозга. Наиболее заметны последствия от серьезного пренебрежения или жестокого обращения в раннем возрасте (это будет более подробно рассмотрено в главе 12, посвященной посттравматическому стрессовому расстройству) [*Nemeroff*, 1997; *Lewis, Amini, Lennon*, 2000].
- Повреждение мозга, вызванное воздействием чрезмерно высоких уровней гормонов стресса (например, аномально высокий уровень кортизола, часто наблюдаемый при большом депрессивном расстройстве и посттравматическом стрессовом расстройстве, может повредить нервные клетки в гиппокампе). Подробнее о депрессии рассказывается в главе 7 [*Sapolksy*, 1996].

Стало совершенно ясно, что устаревшая и более категоричная модель "биологической *или* психологической" этиологии больше не является актуальной схемой. Первичные биологические расстройства действительно существуют, но проявятся они или нет, может во многом зависеть от последствий психологического стресса. И наоборот, тяжелый и продолжительный стресс часто может трансформировать довольно чистое "психологическое расстройство" в течение нескольких недель или месяцев, когда мы уже можем увидеть изменения в химии мозга и появление гормонов стресса.

Психологические методы лечения часто эффективны для облегчения многих психических заболеваний и (как показывают некоторые исследования) могут фактически изменить или улучшить лежащую в их основе нейробиологию [*Gabbard*, 2000; *Fuchs*, 2004; *Stahl*, 2011]. Однако, когда существуют значительные нарушения в функционировании мозга, могут потребоваться биологические интервенции, такие как фармакотерапия.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

4

Фармакология

Психиатрия, возможно, уникальная в сфере здравоохранения, работает на основе устоявшегося междисциплинарного подхода. У всех клиницистов есть возможность и ответственность участвовать в принятии решений о приеме лекарств в соответствии с их дисциплиной. По мере того как подходы к лечению психического здоровья продолжают развиваться, вполне вероятно, что текущая практика будет расширяться и потребует участия знающих психотерапевтов.

С практической точки зрения обладание фундаментальными знаниями имеет решающее значение в быстро меняющейся области психофармакологии, наряду с сопутствующей проблемой понимания новых методов лечения, новых способов применения существующих лекарств и множественных схем приема лекарств. Кроме того, медицинская коморбидность у пациентов с психиатрическими диагнозами (сосуществование соматического заболевания и психического расстройства) требует по крайней мере знания потенциального действия психотропных веществ и их взаимодействия с различными непсихотропными терапевтическими веществами.

В вашей практике психотерапевта не существует обязательства становиться экспертом в области физиологии, фармакологии или биохимии. Однако важно в целом ознакомиться с некоторыми общими концепциями. Базовое понимание того, как лекарства влияют на человека биологически, позволит вам стать более эффективным клиницистом и сотрудничать с другими специалистами в области здравоохранения. Эта глава заложит основу для следующих. Далее мы представим основные фармакологические принципы, определим терминологию, используемую в последующих главах этой книги (и в стандартных медицинских текстах или описании медикаментов), и объединим фактическую информацию о влиянии лекарств на системы органов и на клеточном уровне.

Основные принципы фармакокинетики

Широкое определение лекарства как "любого вещества, которое вызывает изменение биологической функции за счет своего химического воздействия" [*Katzung*, 2001] помогает понять взаимосвязь между организмом и принимаемыми препаратами. Это плавный и интерактивный процесс, состоящий из двух элементов: *фармакодинамики* и *фармакокинетики*.

Фармакодинамику можно рассматривать как действие лекарства на организм (подробно обсуждается для конкретных лекарств в части III). И наоборот, фармакокинетика может рассматриваться как влияние организма на лекарство. Существует четыре основных фармакокинетических фактора: *всасывание*, *распределение*, *биотрансформация* и *выведение* (рис. 4.1). Каждое лекарство будет демонстрировать уникальный кинетический профиль (подобно отпечатку пальца), включающий эти факторы. В этой главе дается общее описание принципов фармакокинетики и их значения в клинической практике (подробное обсуждение каждой области фармакокинетики представлено в приложении 1).

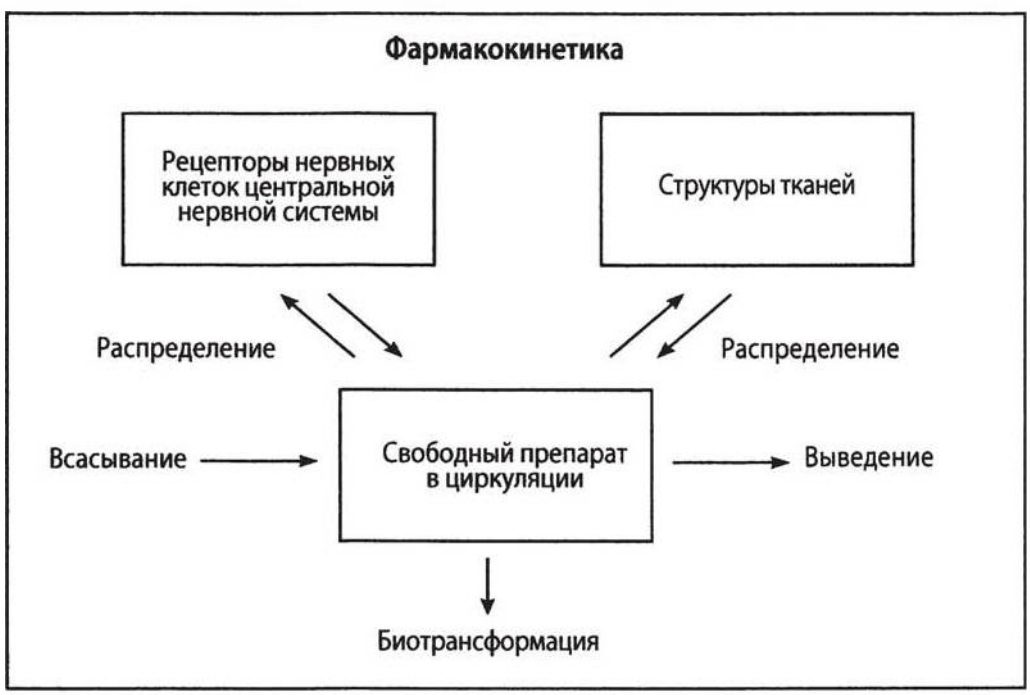


Рис. 4.1

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Всасывание

Большинство лекарств первоначально и преимущественно всасываются в желудке или тонком кишечнике. На степень всасывания в пищеварительном тракте могут влиять факторы, зависящие от пациента, например, принимает он лекарство с пищей или натощак. По мере того как лекарство попадает в конечный пункт назначения, ему может быть необходимо преодолеть множество препятствий в зависимости от характеристик всасывания самого лекарственного средства. Например, в центральной нервной системе (ЦНС) гематоэнцефалический барьер позволяет проникать в мозг только определенным молекулам. Проникновение лекарств в ЦНС ограничено множеством факторов, которые защищают ЦНС от воздействия токсинов, хотя этот барьер не является полностью блокирующим или непреодолимым (см. приложение 1 для обсуждения связанных факторов биодоступности и феномена первого прохождения).

Случай 8

Патрисия А., 45-летняя женщина, была направлена в дневной стационар нашей больницы. Она умная, энергичная женщина, ее главная жалоба — "трудности с запоминанием". Ее не слишком сильно беспокоит этот симптом, поскольку она планирует вернуться к работе через 2 недели после шестимесячного отпуска по болезни. Семь месяцев назад у нее диагностировали рак груди, она прошла курс химиотерапии и лучевой терапии. Анализы показывают, что рак не распространился, и ее врач сообщает об отличном прогнозе.

Патрисия является членом группы поддержки людей, переживших рак, и группа очень ей помогла. Женщина надеется, что кто-то из специалистов программы поможет ей "разобраться с этой проблемой памяти". Ее работа требует, чтобы она помнила подробные числовые данные, и она не хочет возвращаться к работе, если ее работоспособность "не достигает 100%". В течение следующих 10 дней Патрисия ежедневно посещала психотерапию.

Во время приемного сеанса пациентка выражает психотерапевту уверенность, что ее потеря памяти связана с влиянием химиотерапии, и поэтому женщина несколько сомневается, что тот сможет ей помочь. Психотерапевт обнаруживает, что это может быть разумным вопросом, который нужно разрешить, прежде чем двигаться дальше в психотерапии с Патрисией.

Программа психотерапии в данном случае в значительной степени зависит от комплексного лечения, поэтому клиницист запрашивает психологическое тестирование у психолога и обзор лекарств у фармацевта. Результаты психологического тестирования показали, что у Патрисии интеллект выше среднего, без признаков органических расстройств или расстройств личности. Фармацевт пришел к выводу, что ни одно из химиотерапевтических средств, которые получила Патрисия, не пересекает гематоэнцефалический барьер в значительной степени и не влияет на здоровую ткань мозга.

Типичная потеря памяти, вызванная лечением рака, носит краткосрочный характер и обычно связана с приемом противотревожных препаратов перед лечением. Основываясь на этих отчетах, психотерапевт приходит к решению, что можно продолжать психотерапию и исследовать тревогу Патрисии и ее потерю памяти в контексте неорганических факторов.

Распределение

Как только лекарство абсорбируется и попадает в кровоток, оно затем распределяется по различным органам или зонам действия по всему телу. У некоторых лекарств есть характерные схемы распределения, которые чрезвычайно важны для понимания реакции на лечение. Важным примером в психиатрии является обширное депонирование трициклических антидепрессантов и антипсихотических препаратов в жировых и мышечных клетках. Фактически эти области действуют как резервуары или места для хранения. В некоторых случаях концентрации лекарственного средства в резервуарах будут превышать уровни в кровотоке. Это объясняет, почему уровни антидепрессантов в сыворотке не являются абсолютным показателем общей концентрации в организме (см. приложение 1 для подробного описания фаз распределения и связывания с белками).

Случай 9

Хелен П., женщина 27 лет, страдающая ожирением, принимает антидепрессант дезипрамин. Медикаментозное лечение начали с низкой дозы и постепенно увеличили до 300 мг в день, эту дозу она принимала в течение последних 3 месяцев. Несмотря на то что Хелен только в последние два месяца смогла заметить эффект, теперь она сообщает о значительном улучшении своего состояния в том, что касается депрессии и отсутствии побочных эффектов. Ее врач направил психотерапевту результаты

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

периодического измерения уровня дезипрамина в крови, и концентрация остается в пределах терапевтического диапазона. Однако недавно Хелен обнаружила, что ее коллега также принимает это лекарство в дозе 150 мг в день и чувствует себя хорошо. Она говорит психотерапевту, что, не посоветовавшись со своим врачом, сократила дозу вдвое в течение последних 2 недель, потому что считает, что ее доза была слишком высокой.

Психотерапевт настойчиво рекомендует Хелен обсудить этот вопрос с лечащим врачом и указывает ей, что доза 300 мг все еще находится в пределах стандартного принятого диапазона дозировок, и согласно мониторингу уровня в крови эта доза подходит пациентке. Психотерапевт также напоминает ей о риске и последствиях рецидива депрессии. Поскольку специалист знает, что этот трициклический антидепрессант, вероятно, широко накапливается в ее жировой ткани, то может дать общую рекомендацию в том, что ее лечение разумно и остается под постоянным контролем.

Биотрансформация

Реакция организма на лекарственные препараты как на чужеродные вещества определяет несколько способов их удаления, одним из них является метаболизм (биотрансформация), а другим — выведение. Метаболизм происходит в основном в печени за счет специфического действия ферментов, которые превращают исходное химическое вещество в соединения, которые легче выводятся почками. Биотрансформация — сложный процесс. Понимание метаболической активности имеет решающее значение при приеме лекарств, особенно когда медикаментозное лечение неэффективно.

Когда в процессе биотрансформации лекарства проходят химические изменения, в результате образуются многочисленные побочные химические продукты, называемые *метаболитами*. Некоторые метаболиты полезны и желательны, поскольку они вызывают желаемый эффект, например уменьшение психических симптомов. К сожалению, некоторые метаболиты влияют на различные ткани организма и вызывают нежелательные побочные эффекты. Кроме того, поскольку большинство лекарств подвергаются значительному метаболизму, следует учитывать риски лекарственной *токсичности* (отравления из-за чрезмерно высоких уровней препарата) всякий раз, когда метаболизм каким-либо образом изменен. Антидепрессанты, нейролептики и противосудорожные препараты в значительной степени метаболизируются ферментами печени. Таким образом, нарушение

функции печени может привести к ненормальному метаболизму этих лекарств. И наоборот, повышенная активность ферментов печени может вызвать чрезмерный метаболизм, что приводит к снижению уровня лекарства и неадекватному ответу на лечение. Другими словами, даже если пациент принимает типичную терапевтическую дозу лекарства, в системе остается недостаточное количество лекарства, потому что ферменты печени пациента работают слишком хорошо (приложение 1 содержит дополнительную информацию о метаболических ферментах и метаболитах лекарств).

Случай 10

Сьюзен — 45-летняя женщина, которую психотерапевт периодически наблюдает в течение нескольких лет. Ей поставлен диагноз "дистимия", но в настоящее время пациентка соответствует критериям большого депрессивного расстройства. В прошлом психотерапевты и ее лечащий врач рекомендовали лечение антидепрессантами, от которого Сьюзан отказалась. У нее есть желание "управлять своим настроением" без химических веществ, она поддерживает регулярный режим физических упражнений и тесный контакт с друзьями, когда ей грустно. Однако женщина сообщает о недавнем обострении бессонницы и дневной усталости, и ей все труднее держать себя "под контролем". Ее врач предположил, что у нее может быть перименопаузальный период, что может быть связано с нарушением сна и лабильностью настроения.

Из-за ухудшения симптомов Сьюзан неохотно согласилась на лечение антидепрессантами. Шестью неделями ранее ее врач прописал пароксетин ("Паксил") по 20 мг в день с повышением дозы с 10 мг в день в течение первых пяти дней. Сьюзан начала испытывать сильную сонливость, сухость во рту и запор, поэтому прекратила прием лекарства через две недели. Затем ее врач прописал венлафаксин ("Эффексор") в очень низкой начальной дозе, но опять же, через несколько недель Сьюзан снова пережила невыносимые побочные эффекты в виде головокружения, помутнения зрения и обильного потоотделения. Она согласилась попробовать еще один антидепрессант, хотя выразила разочарование по поводу этого аспекта лечения. В настоящее время она принимает сертралин ("Золофт") в дозе 75 мг в день и две недели спустя хорошо переносит препарат. Ее воодушевляет отсутствие побочных эффектов по сравнению с другими антидепрессантами, и она готова продолжать принимать их столько, сколько необходимо.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Психотерапевт захотел узнать о побочных эффектах, которые испытывала Сьюзан, и обсудить их с ее лечащим врачом. Тот предположил, что Сьюзан может медленно перерабатывать лекарства, метаболизируемые системой CYP2D6*, как в случае пароксетина и венлафаксина. Люди с медленным метаболизмом часто испытывают серьезные побочные эффекты от низких или средних доз лекарств. Это предположение подтверждается переносимостью Сьюзан сертралина, который метаболизируется системами CYP2C9* и CYP3A*.

Случай 11

Кейтлин — 28-летняя женщина греческого происхождения, которая лечилась у психотерапевта последние 2 месяца. Ее лечили от генерализованного тревожного расстройства, и, хотя она добилась значительных успехов, женщина продолжает чрезмерно беспокоиться и испытывает трудности на работе из-за своей тревожности. Ее направляют к практикующему психиатру для лечения, чтобы помочь ей добиться еще большего успеха в лечении.

Ей прописан флуоксетин ("Прозак") по 20 мг в сутки. В течение двух месяцев ее доза лекарства была увеличена до 80 мг в день, но без видимой пользы. Прием флуоксетина был прекращен, и после адекватного периода "вымывания", позволяющего снизить уровень флуоксетина, ей назначили венлафаксин с пролонгированным высвобождением ("Эффексор XR"). Венлафаксин был увеличен до 225 мг в день, но польза также оказалась незначительной.

Понимая, что Кейтлин необходимо получить большую пользу от лечения, и признавая, что люди греческого происхождения с большей вероятностью усваивают одни лекарства иначе, чем другие, ее врач назначил тестирование для оценки специфического фермента CYP2D6*. Результаты показали, что Кейтлин была человеком со сверхбыстрым метаболизмом этого фермента, который отвечает за биотрансформацию флуоксетина и венлафаксина.

*Особые классы ферментов печени (приложение 1).

Выведение

Выведение — это процесс, при котором вещества удаляются из организма. Выведение происходит в основном через почки, хотя

другие пути включают желудочно-кишечный тракт, дыхательную систему, пот, слюну и грудное молоко. Адекватное выведение зависит от эффективной функции почек. Повреждения почек, вызванные заболеванием или лекарственными препаратами, могут вызвать почечную недостаточность, что приведет к токсическому накоплению лекарств в кровотоке.

Важной характеристикой лекарств является *период полувыведения* ($t_{1/2}$), который определяется как время, необходимое для снижения концентрации в сыворотке на 50% [*Benet, Mitchell, Sherner*, 1990b]. Период полувыведения используется для определения дозировки и интервалов приема большинства лекарств.

Измерения периода полувыведения используются для оценки времени, необходимого лекарству для достижения так называемого *устойчивого состояния*. Оно возникает, когда концентрация лекарства в кровотоке достигает плато, так что введенное количество равно количеству, которое удаляется. Принято считать, что для большинства лекарств устойчивое состояние достигается после четырех периодов полувыведения; например, если период полувыведения составляет 24 часа, то устойчивое состояние обычно достигается за 4 дня. Важно помнить, что достижение устойчивого состояния не всегда соответствует началу желаемого действия препарата. Например, у антидепрессантов устойчивое состояние достигается задолго до того, как будет отмечен терапевтический эффект (рис. 4.2; в приложении 1 рассматривается связанная тема терапевтического индекса).

Случай 12

Фрэнк — 24-летний дипломированный выпускник инженерного колледжа, которого психотерапевт принимал на базе консультационного центра для студентов в течение 4 месяцев. Первоначально у него было диагностировано большое депрессивное расстройство, при этом Фрэнк никогда не был склонен к суициду. У него есть значительные нарциссические и пассивно-агрессивные черты характера. Двумя неделями ранее он начал лечение "Прозаком" по 20 мг в день утром. Его согласие на прием лекарств было получено после долгих обсуждений с психотерапевтом и психиатром, включая предоставление подробной информации о дозировке, начале действия и побочных эффектах.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

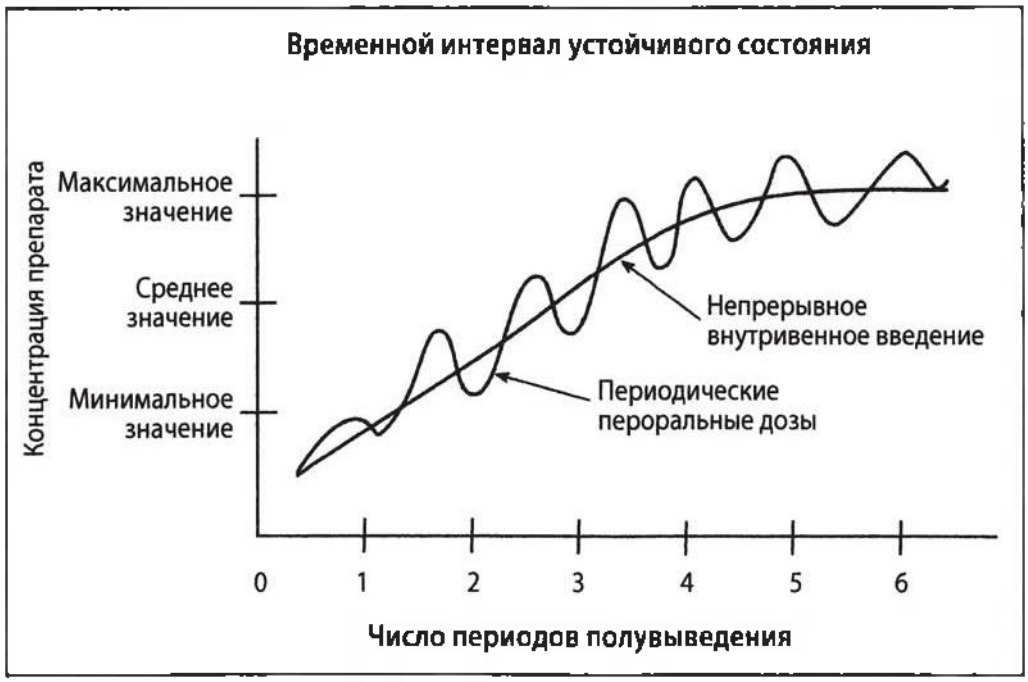


Рис. 4.2

Во время последнего сеанса Фрэнк сердито заявил психотерапевту, что лекарство не работает, и захотел получить ответы на некоторые вопросы, которые он сформулировал после обширного онлайн-исследования. Его мнение, основанное на математических расчетах, состоит в том, что у препарата было достаточно времени, чтобы достичь терапевтического уровня. Он заключает, что "вся идея — своего рода эксперимент с плацебо", и угрожает прекратить лечение.

Такое поведение характерно для Фрэнка, и психотерапевт отвечает спокойно и без попыток защитить себя. Специалист признает, что Фрэнк нуждается в том, чтобы досконально разбираться в приеме лекарства, и что ожидание, пока не появятся признаки того, что препарат действует, действительно может быть неприятным. Однако психотерапевт напоминает Фрэнку, что типичное время реакции на большинство антидепрессантов составляет от 3 до 4 недель и не зависит абсолютно от уровня лекарства в сыворотке крови. Психотерапевт предлагает другие источники, написанные для пациентов, которые могут предоставить больше нужной информации. Специалист также предлагает поддержку, говоря, что Фрэнк переносит лекарство без значительных побочных эффектов.

Воздействие лекарств

Когда лекарства химически реорганизованы в различные метаболиты, эти образующиеся соединения вызывают множество эффектов — некоторые желательные, некоторые негативные. Все лекарства, включая психотропные препараты, обычно имеют 5 основных эффектов.

- *Фармакологический эффект* — желаемый терапевтический эффект, например, нейролептики уменьшают галлюцинации.
- *Побочные эффекты* обычно считаются нежелательными. Это может быть запор, сухость во рту, нечеткое зрение и т.д. Иногда побочные эффекты могут быть полезны пациенту, например применение побочного седативного эффекта лекарства помогает тревожному пациенту заснуть ночью, а эффект увеличения аппетита помогает человеку, находящемуся в депрессии, начать есть больше. Побочные эффекты, хотя обычно нежелательны, по определению довольно часты и предсказуемы, и их можно отчасти предотвратить. Побочные эффекты обычно считаются продолжением фармакологических свойств лекарства и составляют от 70 до 80% всех неблагоприятных последствий препаратов [*Glazener*, 1992].
- *Идиосинкразические эффекты* — крайне редкие неблагоприятные эффекты, которые трудно предсказать. Они часто специфичны для конкретного человека или определенных групп пациентов, которые имеют общие генетические или биологические особенности.
- *Аллергические реакции* — у некоторых людей наблюдается иммунный ответ на лекарства, обычно это кожная сыпь или гиперчувствительность. Организм может отреагировать на лекарство, как если бы это было инородное вещество или чужеродный организм, и вызвать аллергические симптомы. Тяжелый тип аллергической реакции, называемый *анафилаксией*, может включать затрудненное дыхание, жар и нерегулярное сердцебиение. Анафилактические реакции потенциально смертельны, как, например, аллергия на пенициллин.
- *Синдром отмены* — реакция на прекращение или прерывание медикаментозного лечения. Примерами являются отмена

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

наркотика или "холинергический ребаунд", когда трициклические антидепрессанты или нейролептики резко отменяются.

Взаимодействия лекарств

Основные фармакологические принципы применимы как к действию лекарств, так и к их *взаимодействиям*. На каждое кинетическое свойство — всасывание, распределение, метаболизм (биотрансформацию) и выведение — потенциально влияет присутствие совместно вводимых лекарств. Особое клиническое значение имеют лекарственные взаимодействия, связанные с метаболизмом (см. приложение 1 для более подробного рассмотрения этой темы). Взаимодействие лекарств меняется во времени, от немедленного до отсроченного. Следовательно, важно помнить, что может пройти несколько недель, прежде чем эффекты комбинации препаратов станут очевидными.

Коморбидность соматических и психических расстройств требует по крайней мере назначения нескольких лекарств хотя бы в некоторой степени. Например, многим пациентам, страдающим серьезными физиологическими расстройствами, а также депрессией, потребуется медикаментозное лечение обоих состояний. Примеры включают сахарный диабет, рак и сердечно-сосудистые заболевания. Осведомленность в лекарственных взаимодействиях может быть важным дополнением к диагностическим навыкам.

Хотя в следующих главах будут рассмотрены существенные взаимодействия конкретных лекарств, наиболее часто встречающимся из всех взаимодействий является ингибирование ферментов [*Hansten, Horn*, 1993]. Это взаимодействие происходит, когда два препарата используют одну и ту же ферментную систему для метаболизма. В этой "конкуренции" одно лекарство обычно побеждает другое, и оно полностью метаболизируется и выводится. И наоборот, метаболизм другого препарата ингибируется, что приводит к повышению его уровня в сыворотке. Это увеличение может иногда приводить к большей эффективности, чем ожидалось от данной дозы, или может вызывать серьезные побочные эффекты, такие как токсичность.

Случай 13

Юджин — шестидесятилетний мужчина, который лечится от первого приступа большого депрессивного расстройства. Жена Юджина неожиданно умерла год назад, и ему было трудно "смириться" с жизнью в одиночестве. Он рассказал о снижении аппетита, нарушении сна, плаксивости и ангедонии. Неделей ранее он начал принимать 10 мг флуоксетина в день, а на следующий день врач запланировал увеличить дозу до 20 мг в день. Это его первое лечение у психиатра. У Юджина в анамнезе гипертония, которую в течение многих лет хорошо контролировали с помощью метопролола, бета-адреноблокатора.

Во время нового сеанса у психотерапевта Юджин выглядел утомленным и жаловался на одышку и головокружение. Его кровяное давление, измеренное дома в утро приема, было 100 на 60. Он спросил психотерапевта, может ли антидепрессант вызывать такие побочные эффекты. Тот порекомендовал Юджину обратиться к лечащему врачу в тот же день. Психотерапевт позвонил врачу и договорился о приеме после окончания сеанса. Позже в тот же день врач Юджина перезвонила и сообщила, что кровяное давление и пульс Юджина стали опасно низкими, что, как она подозревала, было связано с лекарственным взаимодействием между флуоксетином и метопрололом, так как флуоксетин вызывает повышение уровня последнего. Врач Юджина заменил антидепрессант на циталопрам ("Целекса"), и мужчина переносит его без проблем.

Существует вероятность того, что пациенты с психиатрическим диагнозом (особенно пожилые люди) будут получать несколько лекарств. Людей с клиническими синдромами, которые включают связанные с ними физические симптомы, такие как тревожные расстройства и депрессия, часто сначала лечит непсихиатр. Прописанные лекарства могут включать желудочно-кишечные, гипотензивные препараты, анальгетики и снотворные седативные средства. Последующее направление к психиатру может привести к добавлению психотропных препаратов. Таким образом, психотерапевт может в итоге "унаследовать" этого пациента с соответствующими рисками лекарственного взаимодействия.

Изложение этого материала не предполагает, что психотерапевты несут ответственность за выявление и мониторинг лекарственных взаимодействий. Лучше оставить эту работу врачам и фармацевтам. Однако в некоторых случаях эффекты взаимодействия лекарств будут

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

очевидны и в психотерапии. Например, если реакция на лекарство, которая ранее была хорошей, снижается или когда интенсивность побочных эффектов несовместима с дозировкой, полезно исключить лекарственные взаимодействия. Кроме того, психотерапевты часто имеют более полную информацию о лечении клиента, чем врачи с узкой специализацией, каждый из которых может независимо назначать лекарства, способные вступать во взаимодействия. В таких ситуациях первым, кто может это обнаружить, бывает психотерапевт.

Фармакогенетика

С описанным выше влиянием ферментов и биотрансформации связана область фармакогенетики. Эта быстро развивающаяся область исследует варианты реакций на лекарства, связанные с генетическими факторами [*Relling, Giacomini*, 2006]. Прогресс в фармакогенетике ускорился с 2003 г., когда был завершен проект "Геном человека" (Human Genome Project). В области фармакогеномики знания фармакогенетики применяются для решения более широких задач, таких как индивидуализация лекарственной терапии, повышение безопасности при лечении пациентов и руководство для разработки новых лекарств [*Johnson*, 2003; *Flowers, Veenstra*, 2004; *Jin*, et al., 2005; *Daly, King, Leathart*, 2006]. Однако эти два термина используются как взаимозаменяемые как в профессиональной, так и в непрофессиональной литературе.

Генетические факторы могут влиять на реакцию на лекарства и побочные эффекты. Например, как отмечалось выше, генетический состав одного пациента может привести к неадекватной реакции на лекарство, в то время как другой пациент может иметь преувеличенную реакцию на то же лекарство и дозу. Один пациент может испытывать серьезные побочные эффекты или токсичность от того же лекарства или дозы, которые другой пациент переносит достаточно хорошо.

Динамика и кинетика лекарств в организме определяется генетически опосредованными паттернами белковых структур, чувствительностью рецепторов и активностью ферментов. Поскольку синтез белка контролируется секвенированием генов, существует прямая связь между генетикой и белками, участвующими во всасывании лекарств, метаболизме и ответной реакции рецепторов.

За последнее десятилетие фармакогенетика значительно эволюционировала, и в настоящее время большое количество исследований

охватывает перспективу фармакогеномики. Этот более широкий взгляд предполагает взаимодействие межу очень сложными генетическими факторами и выбором лекарств, ответом и побочными эффектами. Тем не менее в психиатрии клиническое применение генетических тестов, которые могут помочь в принятии решений о лекарствах, ограничено. Критические вопросы и проблемы, которые являются частью академического, общественного и политического диалога, включают следующее.

- Каков соответствующий уровень и полномочия для стандартизации и нормативного надзора за генетическим тестированием?
- Какие механизмы будут созданы для генетических тестов, требующих назначения врача, для обеспечения надлежащего обучения по интерпретации результатов?
- Каковы риски и преимущества генетического тестирования непосредственно для потребителя?
- Какие требования будут предъявляться к производителям фармацевтических препаратов в отношении исследований и разработок в области фармакогеномики?
- Аналогичным образом будут ли предъявляться требования к производителям фармацевтических препаратов о включении информации о фармакогеномике в профессиональную литературу о продуктах?

Изучение этих вопросов выходит за рамки данной книги; мы хотим только предоставить перспективу и базовую информацию для клиницистов, чьи клиенты и пациенты могут задавать такие вопросы. Наша цель — подчеркнуть сложность этих тем и выделить некоторые из проблем, которые остаются до реализации персонализированной психиатрической медикаментозной терапии [*Charlab*, *Zhang*, 2013; Food and Drug Administration, 2013; *Drozda*, et al., 2014; *Hamilton*, 2015].

Фармакогенетика и метаболизм лекарств

Генетически обусловленные индивидуальные вариации метаболизма лекарств были впервые выявлены в конце 1950-х гг. В течение следующих нескольких десятилетий посредством наблюдений и клинических испытаний обнаружили, что организмы некоторых людей

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

плохо метаболизируют одни лекарства, в то время как другие делают это активно. Люди с медленным метаболизмом определенных препаратов могут подвергаться риску преувеличенных или неожиданных побочных эффектов при нормальных дозировках. Люди с активным метаболизмом препаратов могут испытывать меньшую, чем ожидалось, реакцию на стандартные дозировки данного лекарства. Также такие люди подвержены риску накопления промежуточных токсичных метаболитов (описание фаз метаболизма см. в приложении 1).

Начиная с 1990-х гг., параллельно с проектом "Геном человека", усилился интерес к дальнейшему изучению генетической основы изменений метаболизма лекарств. На сегодняшний день идентифицировано более 50 генов цитохрома P450. Наиболее широко изученные генетические вариации связаны со специфическими изоферментами CYP2D6, CYP2C19 и CYP2C9 [*Katzung*, 2001; *Zanger*, et al., 2008], каждый из которых обладает значительной активностью в отношении метаболизма лекарств. CYP2D6 и CYP2C19 были тщательно изучены на предмет генетической изменчивости. Среди лекарств, метаболизируемых через CYP2D6, есть антидепрессанты и нейролептики.

Существуют различные этнические ассоциации вариаций метаболических ферментов. Например, почти 7% населения Швеции и 1% китайцев плохо метаболизируют через изофермент CYP2D6. Что касается CYP2C19, от 15 до 18% азиатов, а также 3% шведов и белых американцев имеют медленный метаболизм через этот изофермент. В некоторых случаях генетическая изменчивость может привести к появлению нескольких копий CYP2D6, что вызовет сверхбыстрый метаболизм антидепрессантов [*Ingelman-Sundberg*, et al., 2007]. Важно отметить, что, помимо системы цитохрома P450, существуют и другие ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, которые также подвержены универсальным изменениям.

Фармакогенетика и мембранные транспортеры

Мембранные транспортеры — это белки, которые переносят ионы и нейротрансмиттеры через клеточные мембраны. Транспортер серотонина, например, способствует обратному захвату серотонина и переносит его к пресинаптическому нейрону. Генетические

вариации переносчика серотонина вовлечены не только в изменение реакции на лекарства, но также и в этиологию тревожных и депрессивных расстройств. Транспортер дофамина переносит дофамин из синапса в нейроны. Генетические вариации переносчика дофамина вовлечены в большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство и СДВГ [*Zalsman*, et al., 2007; *Contreras*, et al., 2009]. В настоящее время индивидуальные испытания измененных мембранных транспортеров не подходят для коммерческого применения.

Фармакогенетика: клиническое и практическое значение

Несмотря на быстрое обновление знаний и проведение крупных исследований, фармакогенетика практически не применяется. Действительно, существуют генетические тесты, которые определяют измененные характеристики метаболизма лекарств. Для некоторых методов лечения рака и антикоагулянтов настоятельно рекомендуется генетическое тестирование, и оно становится обычной практикой. Управление по контролю над продуктами и лекарствами США все чаще включает генетическую информацию в маркировку лекарственных препаратов. Например, продукты карбамазепина содержат маркировку, рекомендующую генетическое тестирование для пациентов азиатского происхождения, которые подвержены риску серьезной кожной реакции из-за измененного генетически обусловленного иммунного ответа. Атомоксетин имеет маркировку для людей с медленным метаболизмом, которые могут испытывать серьезные побочные эффекты, и для людей с быстрым метаболизмом, которые могут не реагировать должным образом на предписанную дозировку.

Однако нет никаких экспертных рекомендаций или консенсусных решений по большинству рецептурных лекарств относительно рутинного генетического тестирования для определения выбора и дозировки лекарств. Конечно, есть достаточно доказательств в поддержку повышенного внимания к фармакогенетике во время обучения и повышенной бдительности со стороны медицинских работников в отношении необычных эффектов лекарств, которые могут сигнализировать о проблеме метаболизма препаратов [*Wilkinson*, 2005; *de Leon*, 2009]. Большая часть фармакогенетических исследований включает однократные или фиксированные дозировки, обычно

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

с одним лекарством. Результаты этих исследований не обязательно коррелируют с пациентами в клинических условиях, которые принимают несколько лекарств, часто меняя дозировки и комбинации. Кроме того, страховые компании обычно не покрывают расходы на генетическое тестирование, и многие пациенты не могут позволить себе расходы на доступные в продаже тесты. Тем не менее фармакогенетика и фармакогеномика могут в будущем стать основой для персонализированного назначения лекарства, а также появления более безопасных препаратов и целевой терапии. Однако стоит на это смотреть реалистично — широкое применение таких методов может быть реализовано через годы.

Воздействие лекарств на клеточном уровне

Чтобы большинство психотропных препаратов повлияло на симптомы, они должны сначала проникнуть в мозг (заметными исключениями являются большинство бета-адреноблокаторов, которые действуют в первую очередь на периферическую, а не на центральную нервную систему, см. главу 1). Центральная нервная система защищена плотными мембранами и хорошо упакованными капиллярами, вместе именуемыми *гематоэнцефалическим барьером*. Этот барьер контролирует доступ химических веществ к мозгу, предотвращая проникновение множества молекул, которые могут быть потенциально токсичными. *Липофильные* препараты обычно лучше проникают через гематоэнцефалический барьер, а наиболее эффективные психотропные препараты обладают высокой липофильностью. Следующим шагом после проникновения в мозг является воздействие лекарств на отдельные нервные клетки.

Как отмечалось в предыдущей главе, функционирование нервных клеток поддерживается или изменяется под действием различных молекул, которые способны связываться с рецепторами, расположенными на поверхности тел нейронных клеток, дендритов и нервных окончаний (примечание: некоторые рецепторы также находятся внутри тел нервных клеток). Молекулы, способные связываться с рецептором, называются *лигандами*. Лиганды включают нейротрансмиттеры, гормоны и определенные экзогенные вещества, такие как

лекарства, микроэлементы (например, литий) и некоторые химические соединения, содержащиеся в пищевых продуктах и травах. Чтобы лиганд мог связываться с рецептором, он должен иметь высокоспецифичную молекулярную форму — почти так же, как ключ должен точно соответствовать замку, чтобы открыть его.

Есть два основных способа узнать клеточный ответ на связывание лиганда. Первый включает эффект *агониста*, когда лиганд активирует рецептор. Второй включает эффект *антагониста*, который возникает, когда лиганд достигает места рецептора, но не активирует его. Процесс *антагонизма*, также известный как *блокирование*, предотвращает активацию рецептора другими молекулами. Это снова сравнивают с метафорой замка и ключа в том смысле, что некоторые ключи можно вставить в замок, но, если это не тот ключ, он не может открыть замок. Однако, пока он занимает замочную скважину, другие ключи не могут быть вставлены, т.е. он блокирует замок.

Нервная система должна быть способной к адаптивным ответам на изменения внешней среды (например, стрессоры) и сдвиги во внутренней биологической среде. Рецепторы представляют собой физиологический механизм, с помощью которого стимуляция может влиять на действие нервных клеток. Через агонизм или антагонизм рецепторов множество молекул (включая психотропные препараты) могут влиять на функционирование клеток.

Специфические рецепторы и активность рецепторов. Действие лекарств и побочные эффекты

Идеальным психотропным препаратом была бы высокоселективная молекула, нацеленная на связывание с определенным рецептором на определенных нервных клетках в головном мозге *и* не влияющая на другие рецепторы или нейроны. Такой препарат также можно было бы вводить наиболее прямым и удобным для пациента способом. Таких лекарств не существует, но фармацевтические компании очень хотели бы разработать подобное средство. На пути к созданию таких идеальных лекарств стоят три основные проблемы.

Во-первых, многие молекулы из-за своей уникальной молекулярной формы непреднамеренно связываются более чем с одним

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

рецептором. Например, ряд нейролептиков связываются не только с постсинаптическими рецепторами дофамина (что создает блокаду дофамина и, предположительно, объясняет антипсихотические эффекты), но также блокируют мускариновые рецепторы ацетилхолина (это может привести к ряду побочных эффектов, включая ухудшение памяти, помутненное зрение и запор, если указывать лишь некоторые из распространенных антихолинергических побочных эффектов).

Вторая проблема заключается в том, что конкретная молекула лекарства связывается, например, с некоторыми дофаминовыми рецепторами в лимбической системе, вызывая желаемый антипсихотический эффект. Однако она одновременно связывается и с другими рецепторами дофамина, но они расположены в базальных ганглиях, что вызывает значительные экстрапирамидные побочные эффекты (например, тремор). Такие молекулы лекарств не могут быть доставлены только в одну часть мозга и изолированы там, они, скорее, распространяются по многочисленным областям мозга.

Третья проблема состоит в том, что среди классов рецепторов было обнаружено множество подтипов, и молекулы лекарств обычно не взаимодействуют только с одним подтипом. Например, в настоящее время идентифицировано 14 различных рецепторов серотонина. Лекарства, которые в целом повышают уровень серотонина в мозге, обладают множеством эффектов, потому что некоторые рецепторы серотонина являются тормозящими, а другие — возбуждающими.

Фармаколог может попытаться воздействовать только на серотониновые (сокращенно 5-НТ) 5-НТ1А-рецепторы, чтобы вызвать антидепрессивный эффект, но при этом нельзя не активировать все другие подтипы 5-НТ-рецепторов, а это провоцирует многочисленные побочные эффекты. Таким образом, разработка высокоселективных молекул, которые потенциально могут быть нацелены на определенные подтипы рецепторов и не затрагивать другие, является мечтой и проблемой для многих химиков в фармацевтических компаниях. Главная перспектива для понимания воздействия лекарств и побочных эффектов требует знания различных типов рецепторов, которые обнаруживаются на поверхности определенных нервных клеток в головном мозге; это также требует ознакомления с набором действий, которые лекарства оказывают на рецепторы. На сегодня идентифицировали сотни рецепторов, но ниже приводится сокращенный список из тех, рецепторов, которые поддаются наибольшему воздействию и наиболее актуальны для психофармакологии (рис. 4.3).

Специфическая активность рецепторов

Рецепторы*	Активность	Лекарства, способные вызвать эту активность	Желаемые эффекты	Побочные эффекты
NE (в целом)	Активация	Антидепрессанты	Антидепрессант	Симпатомиметик (увеличивает частоту сердечных сокращений, артериальное давление, потоотделение, тремор, нервозность и беспокойство)
NE α-1	Активация	Антидепрессанты	Повышает внимательность	Повышает артериальное давление
NE α-2**	Активация	Клонидин	Уменьшает агрессию; снижает гиперактивность	Снижает артериальное давление, вызывает головокружение
NE α-2	Блокирование	Йохимбин	Противодействует сексуальной дисфункции	Симпатомиметик
DA	Блокирование	Нейролептики	Нейролептик	Противодействует экстрапирамидным эффектам, апатии, эмоциональному угнетению; увеличивает секрецию пролактина
DA	Активация	Кокаин, стимуляторы, "Веллбутрин"	Антидепрессант, снижает гиперактивность	Психоз, тревога
H1	Блокирование	"Бенадрил", трициклики, некоторые нейролептики	Седативный эффект (способствует сну)	Сонливость, увеличение веса, гипотония
ACH	Блокирование	Трициклики, некоторые нейролептики, "Паксил"	Снижает острые экстрапирамидные эффекты	Запор, задержка мочи, помутнение зрения, учащенное сердцебиение, нарушение памяти, спутанность сознания, сухость во рту

* Сокращения типов рецепторов: NE (норадреналин), 5-HT (серотонин), DA (дофамин), H1 (гистамин), ACH (ацетилхолин/мускариновый).

** Рецепторы NE α-2 являются тормозящими и, таким образом, их стимуляция, по сути, активирует механизм торможения и снижает возбуждение.

Рис. 4.3

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Идентификация и классификация рецепторов серотонина — сложная и быстро меняющаяся область. На сегодня идентифицировано 7 семейств рецепторов серотонина (от 5-HT1 до 5-HT7) и по крайней мере 15 субпопуляций. Ни один фармакологический препарат не проявляет специфичности только к одному рецептору, что затрудняет воздействие с целью получения нужных и избегания побочных эффектов от одного подтипа рецептора серотонина. Функциональная активность рецептора не обязательно означает клинически значимые фармакологические свойства. Любая попытка описать полный набор известных или предполагаемых рецепторов серотонина и их эффектов выходит за рамки этой книги. На рис. 4.4 представлены типы рецепторов 5-HT, дизрегуляцию которых предполагают при различных психических расстройствах. На рис. 4.5 представлены предлагаемые в настоящее время свойства рецепторов серотонина и психотропных препаратов.

Симптомы/состояния	Возможное участие 5-HT рецептора (рецепторов)
Тревога	5-HT1A, 5-HT2A
Депрессия	5-HT1A, 5-HT2
Психозы	5-HT1A, 5-HT2A/C, 5-HT6, 5-HT7
Агрессия, импульсивность	5-HT1A
Сильная тяга	5-HT1A, 5-HT3, 5-HT4
Память, когнитивная область	5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6
Боль	5-HT2A

Рис. 4.4

Специфическая активность рецепторов

Рецептор	Активность	Лекарство, способное вызвать эту активность	Психологические эффекты	Побочные эффекты
5-HT1A	Активация	Буспирон	Противо-тревожное действие	Сонливость, головная боль, низкое артериальное давление
5-HT1A 5-HT2A/2C	Активация	СИОЗС	Антидепрессант	Желудочно-кишечные симптомы, головная боль, бессонница, беспокойство, сексуальная дисфункция
5-HT2A	Активация	ЛСД	Галлюциноген	
5-HT2A/2C*	Блокирование	Нейролептики, особенно второго поколения	Нейролептик	Сонливость, увеличение веса, снижение экстрапирамидных эффектов

*5-HT2-ингибиторы представляют собой рецепторы на поверхности дофаминовых нейронов. Таким образом, при стимуляции (т.е. "срабатывании тормоза") они снижают активность дофамина. Когда это происходит в базальных ядрах, это может вызвать экстрапирамидные эффекты и снижение мотивации. Если рецепторы 5-HT2 блокируются на дофаминовых нервных клетках во фронтальной коре головного мозга, это может снизить апатию и увеличить мотивацию (т.е. уменьшить тяжелые симптомы шизофрении).

Рис. 4.5

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

5

Несоблюдение режима приема препаратов

И в общей медицине, и в психиатрии причиной номер один отсутствия успеха в лечении является несоблюдение предписаний врача. Согласно многочисленным исследованиям, люди с хроническими заболеваниями часто прекращают прием лекарств или не принимают их в соответствии с предписаниями [*Shea*, 2006]. Выдающимся автором работ по теме несоблюдения режима лечения является психиатр Шон Ши. В этой главе упоминаются многие из его проницательных умозаключений. Есть ряд причин для несоблюдения режима приема препаратов. Варианты, которые обычно наблюдаются у пациентов, принимающих психотропные препараты, обсуждаются ниже.

Многие психотропные препараты предусматривают прием в течение нескольких недель, прежде чем появятся первые признаки улучшения состояния. Большинство психических расстройств (особенно депрессия) вызывают у пациента пессимистические чувства и ощущение безнадежности. Даже если им говорят о необходимости подождать, чтобы увидеть улучшение, такие пациенты часто приходят к выводу, что лекарство не помогает, и прекращают его прием. Они также могут вообще отказаться от лечения. Особенно трудно с этим справиться из-за того, что такие пациенты часто не делятся своими чувствами и опасениями с лечащим врачом. Около 30% пациентов с депрессией так и не получают медикаментозного лечения, что свидетельствует о влиянии чувства безнадежности, мешающего терапии.

Побочные эффекты часто приводят к прекращению приема лекарств. Иногда побочные эффекты бывают достаточно сильными и неприятными, что пугает пациента. Типичным примером является *активация* побочного эффекта (острое возникновение тревоги) после первой дозы антидепрессанта, назначенной человеку, страдающему тревожным расстройством. Сильная тревога может не только

привести к прекращению приема лекарств, но и вызвать у пациента беспокойство до такой степени, что он решит никогда больше не обращаться к психиатру за помощью. Это решение (особенно для людей с хроническими психическими заболеваниями) может привести к пожизненным последствиям (т.е. никогда больше не обращаться за лечением, которое потенциально могло бы во многом облегчить страдания). Часто причиной отказа пациента от лекарств являются такие побочные эффекты, как увеличение веса или сексуальная дисфункция.

Неправильная дозировка — еще один фактор, способствующий несоблюдению режима приема препаратов. Это более вероятно, когда пациент принимает лекарства, требующие многократного приема в течение дня (например, прием дважды в день). Подобное, безусловно, происходит со многими людьми, которые лечатся от различных заболеваний, но часто более выражено у пациентов с психиатрическим диагнозом. Нарушение памяти (наблюдаемое при многих психических заболеваниях) также может быть важным фактором. Сложная схема приема — например, прием набора различных лекарств — также может быть фактором, способствующим пропуску приема препаратов.

Страхи и опасения по поводу побочных эффектов лекарств, таких как зависимость, — не редкость (эти опасения существуют не только у самих пациентов, но также у родителей, чей ребенок получает лечение). Другой распространенный и вполне понятный страх связан с возможным увеличением суицидальных мыслей у тех, кто принимает антидепрессанты. В рекламе антидепрессантов по телевидению всегда говорится, что при приеме антидепрессантов может обостриться суицидальное состояние (этот вопрос подробно рассматривается в главе 25). Одна из самых больших проблем — это когда такие страхи остаются невысказанными; пациенты могут по разным причинам не сообщать об этом своим врачам. Если сведения о проблемах доводятся до сведения врача, назначающего лекарства, то трудности обычно решаются путем предоставления информации из исследований, которые показывают, например, что лечение стимуляторами СДВГ фактически снижает уровень злоупотребления психоактивными веществами у подростков с этим синдромом. Или проблема может решиться путем обсуждения сложных вопросов, связанных с лечением антидепрессантами, и возможного увеличения суицидальных мыслей.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Однако зачастую предоставление такой информации неэффективно. Пациентам и родителям в первую очередь нужно, чтобы их действительно услышали. Есть время и место для предоставления информации об этих рисках, но до тех пор, пока у наших пациентов не будет возможности по-настоящему обсудить свои страхи, такая информация может остаться незамеченной.

Финансовые проблемы (например, дороговизна лекарств) также способствуют несоблюдению режима лечения. Некоторые люди с небольшим доходом чувствуют себя неловко или переживают стыд, поднимая эту тему. Но и такие вопросы также нужно обсуждать откровенно и с большой долей эмпатии.

Психологическая динамика также является фактором, способствующим пропуску приема лекарств. Список возможных проблем с соблюдением режима лечения из-за психологических проблем — длинный и сложный. Вот несколько проблем, которые чаще всего встречаются в клинической практике.

- Некоторые лекарства вызывают седативный эффект или другие побочные эффекты, которые могут вызвать у пациента чувство потери контроля. Это переживание сопровождает многие психические расстройства. Побочные эффекты лекарств могут иногда усугублять это чувство.
- Пациенты считают, что назначающие лекарства врачи видят их проблемы только с биологической точки зрения, не принимая во внимание их эмоциональные и психологические проблемы.
- "Продолжение болезни" может быть *вторичной выгодой*. Например, женщина, которая оказалась в депрессии из-за романа своего мужа, говорит, что хочет вылечиться. Однако несоблюдение правил и продолжающиеся депрессивные симптомы могут быть, по сути, способом сказать: "Посмотри, что ты со мной сделал". Для нее это способ наказать мужа или принудить других к заботе и состраданию. Вторичная выгода может быть осознанной, но также может быть мотивирована бессознательно.
- Иногда пациентам хочется "победить" врача. Сознательное или бессознательное несоблюдение режима лечения приводит к повторным неудачам в лечении. Часто эту динамику можно увидеть у людей, которые неоднократно подвергались жестокому обращению в детстве. Они могут искренне просить

о помощи, чтобы уменьшить болезненные симптомы. Однако бессознательная потребность контролировать, наказывать или иным образом делать "виновным" врача, выписывающего рецепт, может приводить к несоблюдению режима лечения. Эта динамика не исчезнет, пока ее не раскроют и не исследуют в психотерапии.

- Некоторые пациенты в состоянии подавленности не могут адекватно воспринять и обработать то, что врач говорит им о медикаментозном лечении и чего ожидать от этого лечения. Многие люди приходят на прием к лечащему врачу и начинают принимать антидепрессанты. Специалист, выписывающий рецепт, возможно, проинформировал пациента о том, что антидепрессантам часто требуется от 2 до 4 недель, прежде чем они начнут действовать. Но пациенты с депрессией часто испытывают трудности с памятью из-за снижения способности удерживать внимание и концентрацию. После 3 дней приема лекарства они не замечают никаких признаков улучшения и забывают информацию, предоставленную врачом. Они приходят к выводу, что антидепрессанты не действуют, и поэтому прекращают их прием.
- Стигма в отношении психических заболеваний, безусловно, сохраняется. Прием лекарств — конкретное напоминание: *у меня психическое расстройство*. Пациенты боятся, что их сочтут *слабыми* или *сумасшедшими*. Это серьезная проблема, которая может привести к несоблюдению режима лечения.
- Многие люди просто не верят в прием лекарств. Часто можно услышать опасения от пациентов, которые не хотят, чтобы лекарство "нарушило химию и физиологию их чувствительного мозга", или они опасаются развития психологической или физической зависимости от лекарства.
- Некоторые характеристики врачей, назначающих психотропные препараты, также могут привести к несоблюдению режима приема лекарств. Например, врач может демонстрировать отсутствие сочувствия, чрезмерно директивный или авторитарный стиль общения, а также пренебрегать объяснением цели и побочных эффектов лекарства. Даже простая задача — объяснить пациенту, как тот должен принимать лекарство, и что

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

будет, если его не принимать надлежащим образом, — может иметь огромное влияние на соблюдение режима лечения.

- Некоторые пациенты прекращают прием лекарств, потому что вскоре после этого чувствуют себя лучше. Концепция "внезапного выздоровления" — реальное явление, влияющее на соблюдение предписаний. Связано ли это с психодинамическими процессами или с силой эффекта плацебо, но некоторым пациентам действительно становится лучше (в течение нескольких часов или дней). К сожалению, как только пациенту становится лучше и он перестает принимать лекарства, симптомы могут вернуться, и у человека может произойти дальнейшая декомпенсация.
- Наконец, высказывания близких друзей и родственников могут подорвать лечение. Это могут быть такие реплики: "Эй, чувак, я слышал, что этот препарат может сделать тебя самоубийцей", "Тебе не нужны лекарства; если ты просто будешь стараться изо всех сил, то сможешь выбраться из этого" или "Люди становятся зависимыми от этих лекарств. Я бы их не принимала". В *некоторых* программах реабилитации "12 шагов" от участников требуют, чтобы они воздерживались от всех "изменяющих сознание" веществ. Безусловно, некоторые классы лекарств (например, малые транквилизаторы) действительно представляют реальную опасность зависимости у тех, кто уязвим к злоупотреблению психоактивными веществами; однако большинство типов психотропных препаратов не вызывают привыкания. Некоторые религиозные группы также могут категорически противодействовать медикаментозному и психиатрическому лечению. Воздействие этого социального и межличностного давления может быть значительным.

Следует помнить обо всех этих причинах несоблюдения режима лечения, особенно когда пациенту не становится лучше. По словам Шона Ши [*Shea*, 2006], пациенты всегда взвешивают за и против в отношении любого лекарства, которое они принимают. Часто это делается бессистемно, и решение "принимать или не принимать" не доводится до сведения врачей. Доктор Ши советует всегда поднимать эту тему в упреждающем порядке, когда рецепт выписывается впервые.

- Рассмотрите плюсы и минусы, такие как эффективность препарата, побочные эффекты, стоимость лекарства и любые психологические проблемы, как обсуждалось ранее.
- Ожидайте побочных эффектов. Поделитесь с пациентом этими ожиданиями: "Наверняка вы знаете, что некоторые лекарства имеют побочные эффекты, и вы можете их также испытать. Для меня очень важно убедиться, что эта терапия эффективна, поэтому, пожалуйста, не стесняйтесь сообщать мне, если вы столкнетесь с какими-либо побочными эффектами. Если вы это сделаете, мы найдем способ с ними справиться". Взвешивание за и против лучше всего проводить в кабинете врача, где и пациент, и врач, выписывающий рецепт, могут системно оценивать ситуацию.
- Периодически просите пациентов оценить режим приема лекарств: "Как вы думаете, насколько точно вы соблюдаете режим приема лекарства?"
- Спросите, что члены семьи говорят о лечении пациента (это часто имеет большое значение).

Когда побочные эффекты все же появляются, важно оценить, насколько они серьезны. Можно ли их терпеть? Делают ли они человека недееспособным или мешают важной части жизнедеятельности? Могут ли побочные эффекты со временем уменьшиться?

Важным ключом к хорошему результату лечения является предоставление пациентам (и родителям) времени действительно изучить любые проблемы или опасения, которые могут у них возникнуть по поводу рекомендуемых психотропных препаратов. Например, пациенты могут выражать опасения в отношении зависимости, если принимают антидепрессанты. Как отмечалось ранее, часто просто информировать пациентов о том, что препарат не вызывает привыкания, неэффективно. Намного полезнее подробно обсудить с пациентами, что они думают по этому поводу и что им рассказали о препарате другие люди. По-настоящему услышать беспокойство пациента — это, прежде всего, уважительный способ общаться. Это также может конкретизировать переживания, которые остались невысказанными. Этот продуманный способ избавиться от страхов и тревог не только помогает уменьшить несоблюдение режима лечения, но также может способствовать установлению успешного терапевтического альянса.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Несмотря на усилия пациентов и общественные программы просвещения, показатели приверженности к лечению не улучшились за несколько десятилетий. Несоблюдение режима приема лекарств имеет серьезные негативные последствия для здоровья людей с хроническими соматическими и психическими заболеваниями. Как клиницисты, мы можем сыграть решающую роль в поддержке приверженности наших пациентов лечению (соблюдению предписанных указаний) и настойчивости (приему лекарств в течение запланированного времени). Попытки понять факторы, способствующие несоблюдению режима лечения, и разработать стратегии по внедрению интервенций по-прежнему имеют большое значение для исследователей и практиков [*Raebel*, et al., 2013; *Sansone*, *Sansone*, 2012; *Yang*, et al., 2012; *Sajatovic*, et al., 2011; *Holma*, et al., 2010; *Velligan*, et al., 2009].

Лекарства и чувствительность к побочным эффектам

Чрезвычайная чувствительность к любому препарату может способствовать несоблюдению режима лечения. При возникновении этой проблемы необходимо изучить три важных вопроса.

Чувствительность и значительные побочные эффекты могут быть связаны с фармакокинетикой. Пациенты, обладающие медленным метаболизмом определенных препаратов, могут иметь повышенный уровень лекарства в крови, что способно привести к чрезмерным побочным эффектам. Эту проблему часто можно решить за счет начального введения низких доз и постепенного титрования. Однако некоторые люди продолжают испытывать невыносимые побочные эффекты. Есть два варианта решения проблемы: перейти на другой препарат или на "микродозу". В таком случае пациенту дают очень низкие дозы лекарства (например, 1 мг "Прозака"). Некоторые таблетки можно разрезать на более мелкие части (примечание: следует соблюдать осторожность, если лекарство имеет форму с замедленным высвобождением, потому что в этих случаях разрезание таблетки может создать проблемы с усвоением лекарства). Многие лекарства доступны в жидкой форме, что позволяет использовать микродозирование. Или же аптеки могут фасовать лекарства в микродозах. Некоторые пациенты, которые сообщают: "Я всегда был слишком чувствителен к побочным эффектам", — никогда не пробовали применять микродозы. Часто это эффективная стратегия.

Следующее может быть полезно, когда пациенты чрезмерно чувствительны к тому, что может считаться незначительным побочным эффектом. Один из авторов (*Джон Д. Престон*) вспоминает: во времена моды на трициклические антидепрессанты пациентам с очень тяжелой депрессией выписывали рецепт на трициклики. На следующем приеме, через неделю, пациента

спрашивали, как он чувствует себя после начала приема лекарства, и тот мог ответить: "Я стал принимать его через день". "Почему?" — спрашивает врач, выписавший рецепт. "У меня появилась сухость во рту", — отвечает пациент. Столкнувшись с тяжелой депрессией и эскалацией суицидальных идей, пациент бросил прием препарата из-за сухости во рту. Почему? Потому что депрессия делает свое дело. Пациенты в тяжелой депрессии уже чувствуют себя подавленными и ощущают безнадежность. В то время как многие люди легко переносят сухость во рту, для пациентов это становится еще одним негативным аспектом, "последней каплей", поэтому они сдаются. Все клиницисты знают, что безысходность и пессимизм — это основные симптомы депрессии. Во многих случаях у людей, страдающих депрессией, даже соломинки ломают спину психотропного верблюда.

Наконец, некоторые побочные эффекты, даже от легких до умеренных, могут вызывать особые проблемы у людей с учетом их уникального образа жизни и состояния здоровья. Например, водитель автобуса может подвергаться риску, если лекарство вызывает седативный эффект. Пациенты с ожирением и диабетом II типа могут быть не в состоянии принимать некоторые атипичные нейролептики или нормотимики из-за общего побочного эффекта увеличения веса. В этих случаях перед началом лечения необходимо оценить все за и против, а выбор лекарств будет основываться на учете личных факторов (например, медицинского статуса). Слишком часто людям, которые страдают из-за побочных эффектов (например, седативного действия), при приеме ряда лекарств говорят: "Что ж, вам просто нужно смириться с побочными эффектами". В некоторых случаях этого можно избежать. Однако следует приложить все усилия, чтобы попробовать новые лекарства или комбинации препаратов, прежде чем делать вывод о том, что определенные побочные эффекты на самом деле неизбежны.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Часть II
Клинические синдромы: этиология, диагностика и лечение

Во второй части этой книги мы более подробно рассматриваем биологическую этиологию и дифференциальную диагностику основных клинических синдромов. В нашем подходе к диагностике мы используем некоторые критерии DSM-5, а иногда и критерии Международной классификации болезней (МКБ-10). Однако иногда применяются альтернативные классификации и критерии. Наша цель — предоставить полезный и клинически значимый подход, который поможет терапевту в принятии решений, особенно в отношении вопросов направления к специалистам и медикаментозного лечения, в отличие от жесткого соблюдения определенной системы классификации.

Этот раздел книги начинается с главы, посвященной предварительным диагностическим соображениям. Далее следуют главы, посвященные наиболее распространенным клиническим синдромам. Подробности медикаментозного лечения (дозировка, эффекты, побочные эффекты) будут рассмотрены в третьей части.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

6

Предварительное рассмотрение диагноза

Прежде чем приступить к подробному обсуждению основных психических расстройств, важно изучить некоторые предварительные диагностические вопросы. Эти вопросы следует учитывать при первоначальном обследовании любого клиента, которому может быть необходим прием медикаментов.

Наиболее распространенный подход к диагностике (принципы DSM) и подход, который мы представляем в этой книге, основаны на идентификации конкретных симптомов-мишеней, составляющих конкретное расстройство или синдром. Такой подход, безусловно, имеет свои достоинства. Тем не менее важно помнить, что любое конкретное поведение, симптом или черта характера могут иметь различную этиологию. Другими словами, идентичное симптоматическое проявление может быть результатом биохимических дисфункций, опыта социального обучения или присущих характеру (личности) аспектов. В этой главе будут рассмотрены три наиболее распространенных источника этиологической путаницы: взаимодействие между основным расстройством и расстройством личности; злоупотребление психоактивными веществами и психиатрическая симптоматика; а также физические заболевания, проявляющиеся через когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения. Успешное фармакологическое лечение часто зависит от глубокого понимания этих важных вопросов.

Сложность диагностики

Многие читатели этой книги знакомы с многоосной диагностической системой, используемой в DSM-IV. Начиная с DSM-5, ось I

и ось II были удалены. Основное расстройство (ранее ось I) содержит основные психические расстройства с симптомами. Расстройства личности (ранее ось II) включают в себя давно присущие личностные черты и поведение, которые приводят к дистрессу или нарушениям в социальной, профессиональной сферах и сфере отношений. Различие между более острым эпизодическим симптоматическим основным расстройством и более характерным, широко распространенным и стойким расстройством личности имеет большое диагностическое значение. Дифференциация переменных состояния и характеристик личности помогла исследователям и клиницистам более четко и надежно идентифицировать множество психических расстройств. Это различие также было полезно при планировании терапевтических вмешательств, для понимания результатов лечения и прогнозирования течения расстройств и их прогнозов. Тем не менее во многих отношениях границы между основным расстройством и расстройством личности не совсем четкие. Понимание этих сложных взаимодействий так же важно в контексте фармакологического лечения, как и в психотерапии. Эти расстройства влияют друг на друга общими способами.

- Серьезные психические заболевания формируют или усиливают характерные личностные особенности.
- Динамика личности предрасполагает людей к серьезным симптоматическим расстройствам.
- Характерные особенности личности отражают атипичную или легкую форму более серьезного психического заболевания.
- Динамика личности влияет на результат лечения.

Давайте рассмотрим каждое из этих взаимодействий.

Ключевые термины

Агонист. Лекарственное средство или химическое вещество, которое действует на рецептор, имитируя эффекты встречающегося в природе вещества (например, гормона или нейротрансмиттера) или другого химического вещества. Например, агонисты бета-адренорецепторов имитируют эпинефрин и вызывают расслабление мышц бронхов (легких) при лечении астмы.

Антагонист. Вещество или лекарственное средство, способное блокировать (на рецепторе) активность агониста, не оказывая при этом никакого

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

эффекта. Например, нейролептики являются антагонистами дофаминовых рецепторов.

Дифференциальная диагностика. Процесс рассмотрения диагностических возможностей, основанный на сравнении признаков и симптомов двух или более расстройств либо заболеваний.

Эгодистонический симптом. Это понятие включает симптомы, субъективно воспринимаемые пациентом как отталкивающие, нежелательные или чуждые.

Эгосинтонный симптом. Признаки или симптомы, признанные другими патологическими, но не вызывающие беспокойства у пациента.

Этиология. Изучение причин расстройств и болезней.

Патофизиология. Основная физиологическая дисфункция или заболевание, которое способствует проявлению симптомов заболевания.

Симптомы-мишени. В этой книге описаны отличительные симптомы, на которые нацелено медикаментозное лечение.

Токсичность. Серьезные побочные эффекты, связанные с приемом лекарств, связанные с фактическим или потенциальным повреждением тканей, органов или всей системы организма. Токсичность может быть напрямую связана с критически повышенным уровнем препарата в крови и может быть острой (как при передозировке транквилизатором) или хронической (как при длительном умеренно повышенном уровне лития). Лекарство также может вызывать "токсические эффекты" в терапевтических дозах (например, способность фенотиазина вызывать повреждение костного мозга, что, в свою очередь, вызывает снижение выработки лейкоцитов).

Основное заболевание формирует или усиливает характеристики расстройства личности

Основные расстройства часто усиливают или заостряют ранее существовавшие черты личности. Например, иногда основное расстройство проявляется в поведении, которое не было очевидным до клинического эпизода. Врач может сделать вывод, что у пациента большое депрессивное расстройство и расстройство личности, при этом может обнаружиться, что расстройство личности исчезает при успешном лечении основного расстройства. Это часто наблюдается у людей, которым поставлен диагноз пограничного расстройства личности, страдающих от последствий серьезной депрессии, ПТСР или панического расстройства. Фактически во время эпизода ведущего

расстройства проявляются пограничные черты. Однако примерно у трети таких пациентов после улучшения основного симптоматического расстройства уровень функционирования восстанавливается до нормального или (чаще) невротического доклинического уровня. Поскольку пограничные черты личности не были очевидными до серьезного депрессивного эпизода или панической атаки, а в анамнезе не говорилось о "стабильной нестабильности", называть такого пациента пограничным технически неточно.

Случай 14

Барбара М., 35 лет, была госпитализирована в психиатрическое отделение после того, как у нее возникли суицидальные мысли и попытки самоубийства, в результате которых она неоднократно резала себе внутреннюю часть бедра. Ей диагностировали большое депрессивное расстройство и пограничное расстройство личности. Второй диагноз был основан на довольно причудливых попытках членовредительства. Лечащий психиатр проинформировал семью пациентки о том, что ее острую депрессию действительно можно вылечить, но имеющееся расстройство личности, вероятно, будет серьезной постоянной проблемой, и его прогноз в целом был осторожным.

Однако анамнез Барбары не выявил никаких признаков предшествовавших психиатрических проблем. Она была очень успешной владелицей небольшой типографии, у нее были прочные межличностные отношения. Ее депрессивное расстройство возникло после того, как лучшая подруга трагически погибла в катастрофе. Через 5 дней после госпитализации женщину выписали. Пять недель спустя, после сеансов психотерапии дважды в неделю и приема антидепрессантов, у Барбары практически не проявлялось никаких симптомов. Когда ее впервые госпитализировали, не было и намека на изначальное расстройство личности.

Другой распространенный пример — когда очень тяжелая депрессия или тревожное расстройство "выбивает у человека землю из-под ног". В результате мы можем наблюдать появление беспомощности и чрезмерно зависимого поведения. Это *может быть* заострением ранее существовавших зависимых черт, но это также может быть тип регрессивного поведения, наблюдаемый у многих типов личности, когда человек подавлен серьезным изнурительным заболеванием.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Динамика расстройств личности предрасполагает к основным расстройствам

Некоторые расстройства личности могут предрасполагать человека к повышенному риску развития основного расстройства. Мы можем увидеть это по крайней мере в двух случаях. Во-первых, люди с расстройствами личности часто, если не всегда, имеют особые, уникальные области эмоциональной уязвимости. Например, гистрионные, зависимые, избегающие и многие пограничные пациенты имеют сильное стремление к зависимости и исключительную чувствительность к сепарационному дистрессу. Как группа, эти люди подвержены более высокому риску развития глубокой депрессии, серьезных тревожных реакций или того и другого вместе в результате межличностных неудач. Для этих пациентов относительно незначительный социальный отпор, отказ или потеря могут спровоцировать серьезные депрессивные реакции. Параллельно с этим личности навязчивого и параноидального типа высоко ценят контроль. Даже незначительные жизненные стрессы, которые снижают чувство контроля или предсказуемости, могут погрузить этих людей в состояние повышенной тревожности, усиленной настороженности и глубокой неуверенности в себе.

Второй вариант, при котором проблемы с расстройством личности могут повышать риски развития клинического заболевания, заключается в том, что повторяющиеся дезадаптивные модели поведения могут приводить к повторяющимся межличностным стрессорам. Например, цепляющаяся, чрезмерно зависимая личность может своим стилем межличностного общения постоянно отталкивать людей. Здесь неадаптивное поведение вызывает многочисленные отказы, которые, в свою очередь, могут привести к эпизодам депрессии.

Таким образом, когда препараты используются для лечения различных основных заболеваний, целесообразно иметь в виду, что, несмотря на успех медикаментозного лечения, конечный терапевтический успех и предотвращение рецидивов могут во многом зависеть от роли, которую играют факторы расстройства личности.

Характеристики расстройства личности отражают ведущее расстройство

Возможно, то, что изначально выражается характерными симптомами расстройства личности, может быть проявлением некоторой формы легкого, хронического или атипичного основного расстройства. Рассмотрим несколько примеров. В течение многих лет врачи описывали некоторых пациентов как личностей, страдающих в связи с мазохистичными или депрессивными чертами. Этих людей часто считали хронически пессимистичными, ожесточенными, раздражительными, и это подразумевало, что депрессивные черты были проявлением личности, т.е. запечатлелись в характере человека. Хотя это, безусловно, истинно для некоторых людей, в последние годы значительное количество пациентов с дистимией добились положительных результатов в этом контексте при лечении антидепрессантами.

Эти так называемые депрессивные персонажи, вероятно, страдали формой хронической низкоуровневой клинической депрессии. Недавние сообщения об успешном лечении социальной тревожности у "избегающих личностей" с помощью ингибиторов МАО или СИОЗС могут указывать на другую группу пациентов, чья патология характера, по-видимому, коренится в каком-то типе биохимических нарушений.

Несомненно, многих людей, у которых возникают личностные проблемы, лучше всего понимать как демонстрирующих истинные расстройства характера, и для этих людей медикаментозное лечение не подходит (за исключением случаев, когда имеется коморбидное депрессивное или тревожное расстройство, которое поддается лечению фармакотерапией). Однако очень важно не делать автоматических выводов, что такое поведение связано исключительно с патологией характера (рис. 6.1). Определенные поведенческие характеристики или черты, наблюдаемые при различных расстройствах личности, *могут быть* связаны с тонкими нейрохимическими нарушениями, которые могут поддаваться фармакологическому лечению.

Лишь потому, что черта является давней, неуместно автоматически предполагать, что она действительно является особенностью личности. Необходимо учитывать возможность того, что определенные характеристики могут быть связаны с хронической биохимической дисфункцией (см. рис. 6.1 и обсуждение этой темы в бестселлере Питера Крамера *Listening to Prozac*, 1993).

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Черты характера, которые могут отражать биохимические расстройства

Черты расстройства личности	Ведущее расстройство, поддающееся лечению	Варианты психотропных препаратов
Хроническая скука, опустошенность, раздражительность, ипохондрия, низкий уровень энергии, хроническая усталость, пессимизм, негативное мышление, чувство стыда и унижения	Депрессия	Антидепрессанты
Высокая уязвимость к критике, беспомощность, зависимость, трудности с принятием решений	Депрессивные, тревожные расстройства	Антидепрессанты
Социальная тревога, избегание	Социофобия, паническое расстройство	Антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, бензодиазепины
Магическое мышление, странная речь	Психотические расстройства	Нейролептики
Чрезмерное беспокойство	Генерализованные тревожные расстройства	Антидепрессанты, буспирон, бензодиазепины
Импульсивность, поиск стимулов, аффективная нестабильность	Синдром дефицита внимания, биполярное расстройство	Стимуляторы, нормотимики
Стресс разлуки, неуверенность	Тревожные расстройства	Антидепрессанты, бензодиазепины
Перфекционизм, озабоченность правилами, порядком, деталями, списками или чистотой, трудоголизм	Обсессивно-компульсивное расстройство	Антидепрессанты (СИОЗС)

Рис. 6.1

Динамика расстройства личности влияет на результат лечения основного расстройства

Как упоминалось в главе 2, индивидуальные черты личности и уникальная психодинамика людей часто в значительной мере влияют на воздействие фармакотерапии. Роберт Майклс [*Michaels*, 1992] отметил, что в общей клинической практике две трети пациентов с основными расстройствами, по-видимому, достаточно хорошо реагируют либо на медикаментозное лечение, либо на краткие целевые психологические интервенции, такие как когнитивно-поведенческая или межличностная терапия. Однако значительное меньшинство пациентов с четко выраженными ведущими расстройствами плохо реагируют на такое лечение, в первую очередь из-за серьезной патологии коморбидного характера. При лечении этих людей психотерапевт должен быть внимательным к тому, как личностные факторы влияют на результат лечения. Медикаментозное лечение должно сопровождаться более интенсивной психотерапией, направленной на лечение расстройства личности. Часто наиболее целесообразным является длительное комбинированное лечение (прием лекарств и психотерапия).

Злоупотребление психоактивными веществами

Злоупотребление алкоголем и наркотиками может напрямую спровоцировать возникновение широкого спектра психических симптомов: депрессии, тревожных расстройств, психозов, маний и т.д. Употребление наркотиков в рекреационных целях не только может вызывать симптомы психических расстройств — часто такие вещества заметно мешают психотерапии или психиатрическому лечению. Типичный пример: употребление алкоголя в умеренной или тяжелой форме отрицательно влияет на работу печени, вызывая замедление метаболизма прописанных психотропных препаратов. Результатом может быть недостаточный уровень лекарства в крови, как в следующем приведенном примере.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Случай 15

Джерри Х. впервые обратился к психиатру шесть месяцев назад. У него наблюдалось классическое большое депрессивное расстройство, возникшее на фоне тяжелых переживаний в результате развода. Первоначально Джерри сообщал лишь о редких случаях употребления алкоголя в компании "несколько раз в месяц". После пяти месяцев психотерапии и интенсивного лечения антидепрессантами он все еще находился в состоянии депрессии. Три антидепрессанта были опробованы в сочетании с когнитивно-поведенческой психотерапией, но не дали особого улучшения. В конце концов выяснилось, что Джерри на самом деле пил от 4 до 6 бутылок пива каждую ночь. Через три недели после прекращения употребления алкоголя он начал проявлять первую положительную реакцию на антидепрессант. Употребление алкоголя (о котором терапевт не знал в течение пяти месяцев) было главной причиной того, что антидепрессанты не достигали адекватного уровня в крови. Также общеизвестно, что алкоголь усугубляет депрессию.

Хотя очень широкий спектр рецептурных и безрецептурных лекарств может вызывать психиатрические симптомы, в клинической практике чаще всего встречаются два из них — алкоголь и кофеин (в следующих главах будут перечислены дополнительные специфические лекарства, поскольку они способствуют определенным психическим расстройствам). Всегда важно получить полную историю употребления психоактивных веществ у каждого обследуемого человека.

Как правило, употребление более пол-литра алкоголя (эквивалент: одна бутылка пива или большой бокал вина) в день может напрямую способствовать усилению симптомов психического расстройства, мешать правильному метаболизму психотропных препаратов или воздействовать и на то, и на другое. Очевидно, что чрезмерное употребление психоактивных веществ часто приводит к двум дополнительным осложнениям: привыканию или зависимости и употреблению вещества как средства воздействия (эмоционального оцепенения), которое может мешать процессу самоисследования, абреакции или "проработки" в психотерапии. Соответствующая психотерапия и фармакотерапия могут быть неэффективны (и часто терпят неудачу) из-за продолжающегося и часто нераспознанного злоупотребления психоактивными веществами.

Умеренность — самый важный фактор для большинства людей, когда дело касается употребления кофеина. Чашка кофе и газировка с кофеином, как правило, — не проблема. Однако для людей с тревогой даже небольшое количество кофеина может создавать проблемы. Люди, которые испытывают сильное беспокойство — в частности, симптомы паники, — обычно более чувствительны к физиологическим и психологическим эффектам кофеина. Фактически у очень чувствительных людей кофеин может вызвать полномасштабную паническую атаку. Кофеин также приводит к повышению беспокойства, особенно в том, что касается риска панической атаки, тревоги и раздражительности [*Moore*, 2014]. Ниже приведены табл. 6.1 и 6.2, в которых сравниваются и противопоставляются симптомы паники и эффекты кофеина.

Много — это сколько? Как правило, более 250 мг (особенно количество более 500 мг) кофеина в день может вызывать или способствовать возникновению психических симптомов — беспокойства, раздражительности, нарушения сна и возбуждения. На рис. 6.2 показаны уровни кофеина в обычно употребляемых напитках и лекарствах, отпускаемых без рецепта. Далее следуют рекомендации по составлению анамнеза употребления кофеина, который следует делать каждому обследуемому человеку.

Физиологическое заболевание

Ряд исследователей обнаружили, что небольшое количество людей, обращающихся за помощью к психиатру, на самом деле страдают от невыявленных соматических заболеваний. Первичное заболевание либо вызывает, либо способствует появлению симптомов психического расстройства. Давайте рассмотрим несколько основополагающих исследований: Холл и коллеги [*Hall*, et al., 1978] тщательно обследовали 658 амбулаторных психиатрических больных. Авторы обнаружили, что 9% из них страдали физическими заболеваниями, которые были основной причиной симптомов психических расстройств. Коран и коллеги [*Koran*, et al., 1989] обнаружили, что еще большее количество пациентов с психиатрическим диагнозом имеют лежащее в основе физиологическое заболевание — 17%.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Таблица 6.1. Симптомы паники

- Учащенное сердцебиение
- Потливость
- Дрожь или тремор
- Ощущение одышки или прерывистого дыхания
- Чувство удушья
- Боль в груди или дискомфорт
- Тошнота или расстройство желудка
- Чувство головокружения, нестабильного состояния или обморока
- Чувство нереальности или отстраненности от самого себя
- Страх потерять контроль или сойти с ума
- Онемение или покалывание
- Озноб или приливы

Таблица 6.2. Симптомы чрезмерного употребления кофеина

- Быстрое или аритмичное сердцебиение
- Тошнота
- Диарея
- Головокружение
- Дрожь/тремор
- Нервозность
- Бессонница
- Чувство оторванности от реальности
- Перепады настроения
- Мышечный тремор
- Ускоренное дыхание
- Беспокойство
- Скачки мыслей

Содержание кофеина в некоторых продуктах

Шоколад	**В среднем, мг**
Шоколадное молоко (порция 250 мл)	8
Молочный шоколад (30 г)	7
Полусладкий шоколад (30 г)	18
Несладкий шоколад (30 г)	25
Кофе	**В среднем, мг**
Сваренный (200 мл)	100
Растворимый (1 чайная ложка с горкой)	57
Сваренный без кофеина (200 мл)	3
Эспрессо без кофеина (1 чайная ложка с горкой)	2
Капучино (120 мл)	100
Эспрессо (60 мл)	100
Латте (порция)	50
Безрецептурные лекарства	**В среднем, мг**
Таблетки с кофеином:	
"No-Doz"	100
"Виварин"	200
Обезболивающие (на таблетку):	
"Экседрин"	65
"Мидол-макс"	60

Прочие напитки (на порцию в 350 мл)	**В среднем, мг**
"Coca-Cola", "Diet Coke"	46
"Dr Pepper"	40
"Mountain Dew"	54
"Pepsi", "Diet Pepsi"	38
"Red Bull"	80
"5-Hour Energy"	138
"Monster Energy"	160
Чай (на чашку)	**В среднем, мг**
Заваренный в течение 3 мин., зеленый или черный (американские бренды)	40
Заваренный (бренды других стран)	60
Растворимый (1 чайная ложка)	30
Холодный чай (250 мл)	25
Рецептурные препараты	**В среднем, мг**
"Кафергот"	100
"Фиоринал"	40
"Фиорицет"	40

Источник: Центр науки в интересах общества [*Moore*, 2014].

Рис. 6.2

Роберт Тейлор [*Taylor*, 1990] точно охарактеризовал такие случаи, назвав их "психологическим маскарадом". В этом понимании нераспознанные физиологические расстройства прямо или косвенно влияют на биохимию мозга и вызывают множество эмоциональных, когнитивных и поведенческих симптомов.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Выявление людей, страдающих от "психологического маскарада", очень важно по двум причинам. Во-первых, необходимо как можно раньше лечить различные заболевания. Неспособность распознать и лечить их может привести к продолжительным страданиям, необратимым нарушениям, прогрессирующему ухудшению физического состояния и иногда к смерти. Во-вторых, все усилия по оказанию психологической помощи могут быть напрасными, если лежащее в основе физиологическое заболевание остается нераспознанным. Однако психотерапевты, которые не являются врачами, не обучены медицинской диагностике. Итак, какие шаги они могут предпринять для выявления пациентов, у которых есть физиологическое заболевание?

Роль психотерапевта заключается не в постановке окончательного медицинского диагноза, а в том, чтобы быть внимательным к определенным предупреждающим признакам, которые могут сигнализировать о наличии соматического заболевания или по крайней мере увеличивать степень риска. Очевидно, что при подозрении на заболевание необходимо направление к врачу или в учреждение неотложной медицинской помощи.

Практически мы можем разделить физиологические заболевания с психиатрической симптоматикой на три категории.

- Заболевания и состояния, которые не влияют напрямую на ЦНС, но могут привести к вторичным (реактивным) эмоциональным ответам. Эти состояния обычно распознаются и сообщаются пациентом. Например, человек, у которого развивается серьезная реактивная депрессия после травмы спинного мозга и паралича, и человек, у которого диагностирована глаукома, и он может ослепнуть.
- Заболевания и состояния, которые влияют на ЦНС и ухудшают когнитивные функции (например, черепно-мозговые травмы, болезнь Альцгеймера). Эти состояния имеют наибольшее значение — в таком случае физиологическая проблема может остаться незамеченной, а преобладающими являются психические симптомы.
- Заболевания и состояния, которые влияют на нейрохимию, но не влияют на когнитивные функции. Последние два состояния включают некоторые первичные расстройства нервной системы и множество системных заболеваний, которые косвенно влияют на химию мозга.

Заболевания и состояния, влияющие на когнитивные функции

Расстройства, влияющие на когнитивные функции, можно подразделить на острые, хронические или скрытые. Острые расстройства, как правило, более серьезно влияют на функционирование мозга и воздействуют на следующие когнитивные функции.

- Пациенты могут казаться сонливыми и страдать от так называемого "помутнения сознания".
- Внимание и концентрация могут быть нарушены.
- Речь может быть невнятной.
- Содержание речи может выявить спутанное и неорганизованное мышление.
- Походка может быть шаткой.
- Человек может быть дезориентирован.
- Кратковременная память (способность к новому обучению и запоминанию) нарушена.
- Возможны возбуждение и/или лабильные эмоции.

Эти области функционирования позволяет оценить краткое исследование нейрокогнитивного психического статуса (приложение 5). Острые нарушения, поражающие ЦНС, могут иметь несколько причин (рис. 6.3). Многие из этих состояний потенциально опасны для жизни, поэтому показана немедленная медицинская помощь.

Хронические скрытые мозговые синдромы обычно не сопровождаются помутнением сознания; пациенты кажутся полностью здоровыми. Также обычно не наблюдается нарушений походки и невнятной речи (однако существуют исключения, например при болезни Паркинсона наблюдается нарушение походки). Симптомы проявляются постепенно. Признаки отличительных черт обычно включают нарушение кратковременной памяти, плохую способность воспроизводить геометрические рисунки, нарушение концентрации внимания и высших психических функций (например, нарушение мышления и суждения). Эти расстройства также можно оценить с помощью краткого исследования нейрокогнитивного психического статуса, приведенного в приложении 5, и сбора полного анамнеза у пациента и информированного родственника. При

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

подозрении на хронический мозговой синдром показано направление к врачу. На рис. 6.4 перечислены причины распространенных хронических синдромов головного мозга.

Острые органические синдромы мозга

- Аноксия.
- Инфекции ЦНС.
- Острые нарушения мозгового кровообращения (инсульты), кровоизлияния.
- Травмы головы.
- Нарушения обмена веществ, такие как гипогликемия, заболевания надпочечников, дефицит витаминов, электролитный дисбаланс.
- Заболевания органов, такие как печеночная энцефалопатия.
- Злокачественная анемия.
- Реакции при отравлении, такие как лекарственные взаимодействия или передозировки.

Рис. 6.3

Причины хронических органических синдромов головного мозга

- Деменция из-за СПИДа или ВИЧ.
- Болезнь Альцгеймера.
- Хронические последствия травмы головы.
- Когнитивные расстройства, связанные с хроническим злоупотреблением психоактивными веществами.
- Хорея Гентингтона.
- Гидроцефалия.
- Деменция с тельцами Леви.
- Множественные инфаркты мозга.
- Рассеянный склероз.
- Новообразования (опухоли ЦНС).
- Болезнь Паркинсона.
- Болезнь Пика.
- Болезнь Вильсона.

Рис. 6.4

Заболевания и состояния, влияющие на нейрохимию

Существует ряд заболеваний, которые практически не влияют на когнитивные функции, но могут отрицательно повлиять на биохимию лимбической системы и других подкорковых областей мозга. Таким образом, хотя люди, страдающие этими состояниями, могут казаться нормальными при кратком обследовании нейрокогнитивного психического статуса, они могут проявлять ярко выраженные симптомы психических расстройств, поскольку системное заболевание нарушает биохимию головного мозга.

Как психотерапевт, не являющийся врачом, может обнаружить наличие таких заболеваний? Полезными могут быть два подхода: оценить глобальные предупреждающие знаки (рис. 6.5) и спросить о конкретных физических симптомах (рис. 6.6). В каждом случае клиницист должен сделать краткий обзор различных признаков и физических симптомов. И снова цель состоит не в том, чтобы поставить медицинский диагноз, а в том, чтобы повысить или понизить показатель подозрения на заболевания. Если таковое есть, то следует дать направление для получения соответствующей медицинской помощи.

Контрольный список для выявления физиологических заболеваний

- Психиатрические симптомы появились "неожиданно", а не под воздействием идентифицируемых психосоциальных стрессоров.
- Пациенту более 55 лет, поэтому он подвержен повышенному риску множества заболеваний.
- Пациент принимает несколько лекарств, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие.
- Наличие в личном или семейном анамнезе подобных психических симптомов.
- Недавняя травма головы.
- Галлюцинации или иллюзии — особенно зрительные, обонятельные, тактильные или вкусовые (такие нарушения восприятия обычно указывают на неврологическое заболевание).
- Пациент выглядит физически больным или имеет ненормальные жизненно важные функции (например, очень низкое артериальное давление, лихорадку, слабый пульс).

Источник: [*Taylor*, 1990].

Рис. 6.5

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Контрольный список специфичных физических симптомов

Физические симптомы	Психические симптомы	Возможное расстройство
Боль в животе, выделение желчи, запор	Депрессия	Панкреатический рак
Увеличение веса, непереносимость холода, сухость кожи, выпадение волос, отечность лица, повышенная утомляемость	Депрессия, психоз	Гипотиреоз
Потеря веса, непереносимость тепла, потливость, тремор, экзофтальм	Беспокойство, депрессия с возбуждением	Гипертиреоз
Неприятный запах изо рта, запах мочи, частое мочеиспускание	Депрессия	Сахарный диабет
Слабость, головокружение, потливость, тремор	Беспокойство (острое начало)	Гипогликемия
Мышечная слабость, утомляемость	Депрессия	Миастения
Нарушения чувствительности, парестезия, эпизодические двигательные нарушения	Депрессия, эйфория, конверсионные симптомы	Рассеянный склероз
Слабость, утомляемость, диффузная боль, нарушение координации движений	Депрессия, нарушение памяти	Злокачественная анемия
Боль в животе, слабость, спутанность сознания после приема алкоголя или барбитуратов	Беспокойство	Порфирия
Повышенная пигментация кожи, потеря веса, диарея, мышечные спазмы, низкое кровяное давление	Депрессия	Гипоадренализм (болезнь Аддисона)
Мышечная слабость, лунообразное лицо, гирсутизм, гипертония	Раздражительность, эйфория, депрессия	Гиперадренализм (болезнь Кушинга)
Гипертония, головная боль	Беспокойство	Феохромоцитома (опухоль надпочечника)
Лихорадка, недомогание	Депрессия, возбуждение	Вирусная или бактериальная инфекция
Утомляемость, боли в суставах	Депрессия	Ревматоидные расстройства (например, фибромиалгия), синдромы хронической усталости
Головные боли, слабость, изменение зрения	Депрессия, мания, изменения личности	Опухоль мозга
Любые физические симптомы	Любое психическое расстройство	Эффекты лекарств или побочные эффекты

Примечание. В этот список не включены все возможные заболевания, которые могут вызывать психические симптомы; однако указанные представляют собой наиболее часто встречающиеся в клинической практике.

Рис. 6.6

Многие из симптомов, перечисленных на рис. 6.6, довольно неспецифичны и могут наблюдаться у многих пациентов, но некоторые конкретные физические симптомы должны вызывать у вас подозрение, например, когда есть несколько физических жалоб, а не просто неспецифическая жалоба, такая как усталость. В случае сомнений нужно получить оценку состояния. На самом деле желательно, чтобы любой человек с серьезным психическим расстройством прошел медицинское обследование на предмет физиологических заболеваний.

Имейте в виду, что лекарства и другие вещества, включая рецептурные, безрецептурные препараты, наркотики и алкоголь в рекреационных целях, являются очень частой причиной возникновения эмоциональных симптомов. Узнайте сопутствующий анамнез у членов семьи, а также "проверьте аптечку": попросите пациента принести *все* (если это не является для человека слишком сложным) лекарства, которые тот принимает, чтобы терапевт мог увидеть и сделать запись о них.

Таким образом, после оценки возможных черт расстройства личности и понимания того, как они могут влиять на изначальные расстройства, а также после исключения злоупотребления психоактивными веществами и сопутствующих заболеваний клиницист готов сформулировать клинический диагноз. В следующих главах рассматриваются основные диагностические группы с акцентом на клинические проявления, дифференциальный диагноз, этиологию и принятие решения о лечении. В каждой области мы обращаем особое внимание на то, какие диагностические характеристики указывают на необходимость лечения психотропными препаратами.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

7

Депрессивные расстройства

Депрессивные расстройства (также часто называемые *аффективными расстройствами* или *расстройствами настроения*) представляют собой чрезвычайно широкую гетерогенную группу расстройств. Эти клинические синдромы имеют некоторые общие симптомы (особенно дисфорию), но на самом деле они отражают ряд расстройств, имеющих разную этиологию: характерологические, остро-реактивные и биологические (обратите внимание, что биполярное расстройство рассматривается отдельно в главе 8). Симптомы, течение, прогноз и реакция на лечение значительно различаются в зависимости от конкретного типа депрессивного расстройства, наблюдаемого у пациента, а также от генетической структуры человека и психосоциальных обстоятельств. Таким образом, твердое понимание дифференциального диагноза имеет решающее значение для принятия решения о будущем лечении.

Дифференциальная диагностика

Полезно сначала рассматривать депрессивные расстройства в контексте трех основных групп: реактивную дисфорию, горе и клиническую депрессию.

Реактивная дисфория характеризуется относительно незначительными изменениями настроения — грустью, разочарованием, отчаянием. Они возникают в ответ на незначительные потери и разочарования, которые являются частью нормальной жизни (разлад в отношениях, отсутствие определенной работы и т.д.). Эмоциональные реакции считаются нормальными и уместными. Они временны, и, что наиболее важно, эти расстройства настроения обычно не мешают

функционированию; т.е. они мало влияют на профессиональное, социальное, межличностное функционирование или обучение. Как правило, со временем и при наличии поддержки симптомы полностью проходят.

Горе или утрата могут быть гораздо более продолжительными и очень болезненными. Горе — это нормальная и эмоционально необходимая реакция на серьезные потери, такие как смерть близкого человека, развод или увольнение с работы. Большинство нормальных реакций на горе приводит к значительной степени эмоционального расстройства на период от 6 до 12 месяцев, а продолжающееся, хотя иногда и менее интенсивное, горе может длиться еще 2–4 года. Тем не менее для тех, кто теряет близкого человека, нередко горе становится длительным явлением, часто растянутым на многие годы. Как правило, эти более поздние переживания горя не поглощают полностью, а, скорее, происходят волнообразно. Социальное и профессиональное функционирование может быть нарушено на некоторое время, хотя большинство людей, переживающих горе, продолжают работать и общаться. Важно отметить, что, хотя в переживании горя часто ставятся общепринятые временные рамки, каждый человек индивидуален, и процесс печали не у всех одинаков. Это особенно верно с культурной точки зрения, поскольку в некоторых культурах люди склонны горевать дольше или меньше, чем в других.

Есть две важные особенности, которые отличают горе от клинической депрессии. Во-первых, как отмечалось в классической работе Фрейда *Скорбь и меланхолия* [*Freud*, 1917], с горем самооценка остается относительно неизменной, несмотря на значительную дисфорию. Во-вторых, каким бы болезненным ни был процесс скорби, он является здоровым и адаптивным; это активный процесс горевания, который в конечном итоге приводит к эмоциональному исцелению. При клинической депрессии самооценка почти всегда снижается, и настоящая депрессия является явно патологическим состоянием.

Конечно, то, что поначалу кажется реакцией горя, может перерасти в настоящую клиническую депрессию, поэтому граница между этими расстройствами не всегда четко очерчена. Когда после серьезной утраты появляются следующие симптомы, это свидетельствует о том, что обычное горе переросло в клиническую депрессию.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Когда горе перерастает в клиническую депрессию

- Заметное нарушение самооценки.
- Ажитация.*
- Раннее утреннее пробуждение.*
- Серьезная потеря веса.*
- Психотические симптомы.*
- Суицидальные мысли или попытки.
- Ангедония (потеря способности испытывать какое-либо удовольствие).*
- Межличностная изоляция и социальная изоляция.
- Низкая мотивация и влечение.*
- Заметное нарушение социального, межличностного, профессионального функционирования или обучения.

*Когда проявляется эта клиническая картина, необходима психотерапия, лечение психотропными препаратами или и то, и другое. Отмеченные звездочкой симптомы являются признаками необходимости приема антидепрессантов.

Подавляющее большинство людей, переживших утрату близких, за которой не последовали серьезные осложнения, не нуждаются в психотерапии или психиатрическом лечении. Тем не менее по оценкам, от 25 до 30% людей действительно развивают клиническую депрессию после тяжелой потери.

Клиническая депрессия характеризуется своей интенсивностью, продолжительностью, влиянием на функционирование и множеством симптомов. Большинство истинных клинических депрессивных расстройств приводят к огромным личным страданиям, могут длиться в течение многих месяцев и даже лет (при отсутствии лечения) и серьезно влияют на нормальное повседневное функционирование.

Мы можем разделить клиническую депрессию на следующие категории.

Типы клинической депрессии

- *Большие униполярные депрессивные расстройства*: реактивные, биологические, реактивные биологические, атипичные.
- *Биполярное расстройство*: маниакальные и депрессивные эпизоды (глава 8).
- *"Малые" депрессивные расстройства*: дистимия, хронические последствия частичного лечения больших депрессивных расстройств (в DSM-5: стойкое депрессивное расстройство).

Большие униполярные депрессивные расстройства

Для практических целей и для помощи в диагностике и принятии решений о лечении полезно концептуализировать три основных типа и одну атипичную версию большой депрессии. У всех есть общие выраженные нарушения функционирования, обычно продолжительные, при этом присутствует один или все основные симптомы, перечисленные ниже.

Основные симптомы, общие для всех депрессий

- Изменение настроения: печаль, отчаяние, опустошенность.
- Ангедония (потеря способности испытывать какое-либо удовольствие).
- Низкая самооценка.
- Апатия, низкая мотивация и социальная изоляция.
- Чрезмерная эмоциональная чувствительность.
- Негативное, пессимистическое мышление.
- Раздражительность.
- Суицидальные мысли.

Примечание: некоторая степень снижения способности получать удовольствие (ангедония) может наблюдаться при всех типах депрессии. При депрессиях, связанных с биохимическим нарушением, эта потеря способности испытывать удовольствие может стать настолько выраженной, что у пациента почти не будет моментов радости или удовольствия. О таких людях говорят, что у них "инертное настроение", это означает, что они не могут выйти из депрессивного настроения даже на время.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Реактивные депрессии

Классические реактивные депрессии (иногда называемые *психологическими депрессиями*) могут варьироваться по интенсивности от легкой или умеренной (например, расстройства адаптации с депрессивным настроением) до тяжелой (большое депрессивное расстройство). Эти расстройства возникают в результате воздействия идентифицируемых психосоциальных стрессоров. Такие факторы стресса могут быть острыми и интенсивными (например, потеря любимого человека), связанными с предательством (как в случае постепенного ухудшения качества супружеских отношений) или возникшими в далеком прошлом (например, эмоции, пережитые в результате жестокого обращения в детстве, когда человек в зрелом возрасте начинает вспоминать давно забытые случаи насилия). И снова отличительной чертой реактивной депрессии является то, что существует легко идентифицируемое провоцирующее событие, которое приводит к появлению депрессивных симптомов. Это может быть отдельное событие или их серия.

Информация о депрессии

- Распространенность депрессивных расстройств в течение жизни составляет 17%.
- Соотношение заболеваемости депрессией у женщин и мужчин составляет 2:1.
- Уровень самоубийств среди пациентов с большим депрессивным расстройством составляет 9%.
- Восемнадцать миллионов человек в год страдают большой депрессией в Соединенных Штатах. Еще 7,5 млн человек страдают хронической депрессией средней степени тяжести.
- Только 50% американцев, страдающих острой депрессией, обратятся за лечением. Но лечение может быть эффективным у 80% пациентов с депрессией, даже у тех, кто страдает очень тяжелой формой.
- Лечение депрессии начинается в среднем через 3-4 года после появления первых симптомов.
- Депрессия — одна из основных причин инвалидности в мире.

В чистом виде реактивная депрессия может проявляться серьезной симптоматикой, но основные физические функции (сон, уровень энергии и т.д.) относительно не затрагиваются. Обратите внимание, что многие, если не большинство, случаи реактивных депрессий действительно включают биологические особенности, как будет описано далее, но отмеченное здесь чистое реактивное расстройство наблюдается без серьезных физиологических симптомов.

Биологические депрессивные расстройства

Биологически обусловленные депрессивные расстройства в их чистом виде не рассматриваются как реакция на стрессоры. Фактически они могут возникать, по-видимому, спонтанно, "внезапно" у людей, мало сталкивающихся с жизненным стрессом. Триггер биологических депрессий может быть связан с любым из ряда состояний, которые изменяют функцию нейротрансмиттера, рецептора или гена в ключевых областях лимбической системы. Условия, вызывающие биологические депрессии, делятся на 4 категории.

Физиологические заболевания, которые приводят к системным изменениям и в конечном итоге к дисфункции мозга (рис. 7.1). Следует отметить, недавно было обнаружено, что дисфункция щитовидной железы является распространенным заболеванием, лежащим в основе от 5 до 10% серьезных форм депрессии (особенно при субклиническом гипотиреозе степени II). Из-за такой высокой частоты во всех случаях серьезной депрессии настоятельно рекомендуется исследование щитовидной железы (с измерением ТТГ, тиреотропного гормона). Это также связано с тем, почему использование препаратов для щитовидной железы, таких как левотироксин, эффективно в подгруппе пациентов с депрессией.

Колебания женских половых гормонов, особенно в послеродовом периоде, во время менопаузы и в предменструальный период.

Лекарства и прием наркотиков в рекреационных целях (рис. 7.2). Обратите внимание, что алкоголь и легкие транквилизаторы часто используются, включая злоупотребление, во время эмоционального стресса и почти всегда в итоге усугубляют депрессию. Однако ограниченное употребление алкоголя или наркотиков обычно не приводит

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

к депрессии. Лишь хроническое злоупотребление, которое значительно изменяет химию мозга, иногда необратимо, что приводит к стойким депрессивным симптомам.

Эндогенные биологические депрессии. Эти расстройства, по-видимому, возникают спонтанно у некоторых людей из группы риска при отсутствии стрессовых событий. Преобладающая теория (обсуждается ниже) заключается в том, что такие расстройства, вероятно, отражают генетически переданную биологическую уязвимость, которая приводит к повторяющейся дисфункции отдельных нейронов лимбической системы и, как следствие, к повторяющимся депрессивным эпизодам.

Медицинские заболевания и состояния, которые могут вызвать депрессию

- Болезнь Эддисона
- СПИД
- Анемия
- Астма
- Синдром хронической усталости
- Хроническая инфекция/воспаление (мононуклеоз, туберкулез)
- Хроническая боль
- Хроническая сердечная недостаточность
- Болезнь Кушинга
- Диабет
- Гипотиреоз
- Инфекционный гепатит
- Грипп
- Болезнь Лайма
- Злокачественные новообразования (рак)
- Недоедание
- Рассеянный склероз
- Болезнь Паркинсона
- Предменструальная дисфория
- Порфирия
- Синдром беспокойных ног
- Ревматоидный артрит
- Апноэ во сне
- Сифилис
- Системная красная волчанка
- Травматическое повреждение мозга
- Язвенный колит
- Уремия

Рис. 7.1

Вещества, способные спровоцировать депрессию

Тип	Общее название	Фирменное название
Алкоголь	Вино, пиво, крепкие напитки	Различные бренды
Анксиолитики	Диазепам Алпразолам Лоразепам	"Валиум" "Ксанакс" "Ативан"
Антигипертензивные препараты (при повышенном давлении)	Резерпин Пропранолола гидрохлорид Метилдопа Гуанетидина сульфат Клонидина гидрохлорид Гидралазина гидрохлорид	Различные бренды "Индерал" Различные бренды "Исмелина сульфат" "Катапрес", "Капвай" Различные бренды
Препараты против болезни Паркинсона	Леводопа, карбидопа Леводопа Римантадина гидрохлорид	"Синемет" Различные бренды "Допар", "Лародопа Симметрел"
Противовирусные препараты	Интерферон	"Роферон-А", "Интрон-А", "Реберон" и другие
Контрацептивы	Комбинация прогестин-эстроген	Различные бренды
Кортикостероиды и другие гормоны	Кортизона ацетат Дексаметазон Преднизон Эстроген Прогестерон и производные	"Кортон" "Декадрон" Различные бренды "Премарин", "Оген", "Эстрадиол", "Эстрадерм Провера" "Депо Провера", "Норлутат"
Дерматологические препараты	Изотретиноин	"Сотрет", "Амнестин"
Гастроэнтерологические препараты	Метоклопрамид	"Реглан"

Рис. 7.2

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

В экспериментальных условиях исследователи смогли идентифицировать некоторые биологические маркеры этих нарушений, в том числе снижение метаболической активности лобной коры головного мозга, отклонения, показанные на ЭЭГ сна, определенные генетические маркеры и нарушения метаболитов нейротрансмиттеров в спинномозговой жидкости. Однако по практическим, экономическим причинам и причинам безопасности такие тесты обычно не используются в клинических условиях. Скорее всего, это изменится по мере повышения точности и снижения затрат, связанных с генетическим тестированием. Самыми надежными маркерами биологической депрессии были и остаются ее возникновение при отсутствии идентифицируемых психосоциальных стрессоров и наличии любого из следующих физиологических симптомов.

Психологические симптомы депрессии

- Нарушение аппетита — снижение или усиление с сопутствующей потерей или набором веса.
- Усталость.
- Снижение полового влечения.
- Беспокойство, возбуждение или замедление психомоторных реакций.
- Суточные колебания настроения — обычно хуже по утрам.
- Нарушение концентрации внимания и забывчивость.
- Выраженная ангедония — полная потеря способности испытывать удовольствие.
- Нарушение сна — раннее утреннее пробуждение, частые пробуждения в течение ночи; иногда гиперсомния (чрезмерный сон).

Примечание: начальная бессонница (трудности с засыпанием) может наблюдаться при депрессии, но не является диагностическим признаком большого депрессивного расстройства. Такую бессонницу можно обнаружить у любого человека, вообще испытывающего стресс. Сама по себе начальная бессонница более характерна для тревожных расстройств, чем для депрессии.

Эти симптомы обычно называют *вегетативными* или *нейровегетативными*. Эти симптомы не только являются маркером биологической депрессии, но также служат в качестве основных симптомов-мишеней, предупреждением для психотерапевта о том, что пациента следует направить на лечение антидепрессантами.

Психосоциальные интервенции обычно бесполезны при таких симптомах.

Как правило, чтобы диагноз был более точным, у пациента должен присутствовать один или несколько из этих симптомов на постоянной основе: они проявляются большую часть дней в течение как минимум 2 недель. Спорадические или случайные вегетативные симптомы могут указывать на нейробиологическую аномалию, но не указывать на развившуюся клиническую депрессию.

Реактивно-биологические депрессивные расстройства

Реактивно-биологические депрессивные расстройства, которые иногда называют *эндогеноморфными депрессиями*, представляют собой очень большое количество депрессий, наблюдаемых клинически. Эти расстройства начинаются примерно так же, как и классические реактивные депрессии, описанные выше. Однако со временем мы наблюдаем появление различных физиологических симптомов. Эти расстройства не являются действительно эндогенными; однако в какой-то момент оказывается, что психологический стресс отрицательно влияет на работу мозга. Возникает своего рода смешанная депрессия — с психологическими и биологическими симптомами.

Атипичные депрессивные расстройства

Атипичная депрессия — это подтип большого депрессивного расстройства, характеризующийся определенными симптомами (см. список ниже). Очень важно отметить атипичные симптомы (наблюдаемые в 15–20% случаев больших депрессивных расстройств), поскольку в большинстве случаев биполярные депрессии протекают с атипичными симптомами. Как будет отмечено в следующей главе, использование антидепрессантов при биполярной депрессии чревато возможными проблемами (например, ускорением циклов или провоцированием перехода в манию). Таким образом, атипичные симптомы должны служить сигналом для тщательной оценки биполярного расстройства. Фактически, когда наблюдаются атипичные симптомы, следует считать пациента страдающим биполярным расстройством, пока не будет доказано обратное.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Симптомы атипичной депрессии

- Реактивная дисфория — печаль или отчаяние приходят и уходят в ответ на психологические стрессоры.
- Глубокая усталость, низкая энергия.
- Гиперсомния (чрезмерный сон).
- Повышенный аппетит и увеличение веса.
- Выраженная чувствительность к межличностному отторжению или разделению.

Эффективность медикаментозного лечения

Большие депрессивные расстройства, безусловно, могут возникать лишь единожды. Тем не менее 80% людей, страдающих большими депрессивными расстройствами, сталкиваются с повторяющимися эпизодами (в среднем 6 за всю жизнь для хронической депрессии). Таким образом, лечение и разрешение текущего эпизода имеют решающее значение, но предотвращение рецидивов также является важной целью лечения. Фактически некоторые эксперты считают, что после третьего серьезного депрессивного эпизода следует рассмотреть возможность постоянного использования психотропных препаратов. Вероятность самоубийств среди людей с большим депрессивным расстройством составляет 9%. Экономическое бремя от депрессий для общества огромно: прямые и косвенные затраты только в Соединенных Штатах оцениваются в 44 млрд долл. в год, не говоря уже о неисчислимых личных страданиях пациентов и их семей. Хорошее обучение пациентов, особенно сосредоточенное на ранних признаках рецидива, может во многом помочь предотвратить будущие эпизоды.

Существует большое количество исследований, подтверждающих вывод о том, что при наличии физиологических симптомов часто оказываются эффективными антидепрессанты. Предположительно появление перечисленных ранее симптомов (физиологических и атипичных) сигнализирует о наличии основного нарушения регуляции определенных нейротрансмиттеров, особенно норадреналина, серотонина, дофамина и, возможно, глутамата и/или аномалий экспрессии рецепторов и генов. Более поздние исследования также выявили роль кортизола, а точнее, кортикотропин-рилизинг-фактора

(КРГ) и вещества Р в патофизиологии депрессии. Психологические симптомы остаются нашими наиболее надежными поведенческими маркерами основной биологической дисфункции. И хотя многим людям прописывают психотропные препараты при чистых реактивных психологических депрессиях, немногие с таким состоянием получают пользу от этой практики. Напротив, показатели улучшения расстройств, больше связанных с физиологией (биологические, реактивно-биологические и атипичные депрессивные расстройства), при лечении антидепрессантами достигают 80%[1]. Таким образом, наличие устойчивых физиологических симптомов, перечисленных выше, может служить индикатором целевого лечения антидепрессантами.

Очень важно отметить, что лечение депрессии направлено в первую очередь на восстановление нормального биологического функционирования (т.е. улучшение физиологических симптомов) и лишь во вторую очередь влияет на настроение, самооценку и т.д.

Психотические депрессии

Большое депрессивное расстройство и биполярное расстройство (о которых идет речь в главе 8) могут, если ухудшаются до тяжелой формы, вызывать психотические симптомы. Обычно галлюцинации и бред, наблюдаемые при психотических расстройствах настроения, называются "соответствующими настроению". Это означает, что характер этих симптомов соответствует преобладающему настроению. Например, у пациента с психотической депрессией может быть заблуждение, что он самый отвратительный или злой человек в мире, и что его следует казнить. Это бредовое убеждение олицетворяет депрессивные темы крайне низкой самооценки и чувства вины. Сравните это с симптомами шизофрении, которые чаще всего являются причудливыми и не связаны с доминирующим настроением. Например, тревожный мужчина считает, что радиопередатчик был имплантирован ему в большой палец, чтобы соседи могли слышать его тайные мысли.

[1]Высокие показатели улучшения наблюдаются у тех людей, которым поставлен правильный диагноз, и лечение которых проводится надлежащим образом. Существует множество диагностических и лечебных ошибок, и в общей клинической практике показатели успеха обычно намного ниже 80%. Показатели ответа основаны на исследованиях с использованием комбинированных антидепрессантов и психотерапии.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Когда сосуществуют симптомы большого депрессивного расстройства и психоза, всегда требуется медикаментозное лечение (часто также могут потребоваться госпитализация, ЭСТ или и то, и другое). Пациенты с психотической депрессией не реагируют только на психотерапию, и они представляют очень высокий риск суицида в активном психотическом состоянии. Есть качественно подтвержденные данные, что лечение только антидепрессантами не очень эффективно (всего 25%). Лечение только нейролептиками дает неутешительные результаты (эффективность 35%). Однако комбинированное лечение антидепрессантами и нейролептиками значительно более эффективно (60–75%). Электросудорожная терапия действительно является золотым стандартом в лечении психотических расстройств настроения (эффективность 90%). ЭСТ, однако, следует использовать в качестве интервенции первой линии только в экстремальных ситуациях (например, при высокой вероятности причинения вреда себе или другим); комбинированное лечение антидепрессантами и антипсихотиками обычно является наиболее подходящим вариантом первого выбора (см. главы 17 и 20 о лечении антидепрессантами и нейролептиками соответственно).

Рекуррентное и часто повторяющееся большое депрессивное расстройство

Рецидивирующие большие депрессивные расстройства часто включают от 2 до 6 эпизодов в течение жизни. Однако у некоторых людей может быть 15 или более эпизодов за всю жизнь. Все чаще появляются предположения о том, что эти случаи часто повторяющихся депрессивных эпизодов, вероятно, являются вариантом биполярного расстройства (т.е. биполярного расстройства III типа).

"Малые" депрессии (стойкие депрессивные расстройства)

Депрессивные расстройства, описанные ниже, иногда называют *малыми депрессиями*, потому что они не достигают той глубины или интенсивности, которые наблюдаются при большом депрессивном

расстройстве. Однако термин "малый" может быть неправильным. Хотя эти расстройства имеют низкую степень интенсивности симптоматики, они, как правило, носят очень длительный характер, часто начинаются в позднем детстве или раннем подростковом возрасте и потенциально длятся всю жизнь. Совокупный ущерб от таких расстройств, влияющий на качество жизни и продуктивность в течение всей жизни, вовсе не является незначительным! Эти хронические депрессии низкой степени тяжести делятся на две категории: дистимия и хронические остатки частично вылеченного большого депрессивного расстройства.

Дистимия характеризуется следующими симптомами.

Симптомы дистимии

Основные психологические симптомы	Возможные биологические симптомы
▶ Хроническая субклиническая грусть	▶ Низкий уровень энергии
▶ Раздражительность	▶ Снижение способности испытывать удовольствие, радость или мотивацию
▶ Негативное мышление	
▶ Низкая самооценка	

К сожалению, люди с дистимией также могут страдать не только от хронической субклинической депрессии, но и от эпизодов большого депрессивного расстройства. Около 80% пациентов с дистимией в конечном итоге переживают по крайней мере один серьезный депрессивный эпизод. Эти более тяжелые эпизоды накладываются на хроническую депрессию, и часто в результате выхода из основного эпизода пациент возвращается к своему доклиническому исходному состоянию: субклинической депрессии. Такие расстройства получили название *двойной депрессии*. Опять же, в случаях, когда пациент испытывает как большое депрессивное расстройство, так и дистимию, успешное лечение часто улучшает только симптомы, связанные с большим депрессивным эпизодом, и пациент продолжает находиться в депрессии. Мы еще раз подчеркиваем это, потому что пациенты с данным паттерном часто испытывают чувство безнадежности, которое подвергает их повышенному риску суицида.

Эти малые депрессии долгое время считались характерологическими и трудно поддающимися лечению. Однако за последние два десятилетия большое количество исследований показало, что 66%

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

пациентов с дистимией действительно реагируют и часто хорошо реагируют на лечение антидепрессантами [*Akiskal, Cassano*, 1997]. На основании этих данных вполне вероятно, что примерно две трети пациентов с дистимией могут на самом деле страдать от одного из видов хронической биологической депрессии низкой степени тяжести. Еще одна треть, возможно, испытывает, скорее, настоящую характерологическую депрессию. Например, в неопубликованных данных Николас Уорд [*Ward*, 1992] обнаружил, что история серьезных случаев жестокого обращения с детьми (эмоционального, сексуального или физического насилия) в раннем возрасте в контексте дистимии не предполагает хорошую реакцию на антидепрессанты. Это открытие не должно препятствовать использованию антидепрессантов у людей, переживших насилие в детстве. Оно лишь подчеркивает возможность того, что эта версия дистимии может быть вызвана в большей степени совмещением трагических жизненных обстоятельств и характерных особенностей личности, чем исключительно нарушением функции нейротрансмиттеров. Следовательно, могут потребоваться психотерапевтические интервенции.

Последний тип малой депрессии наблюдается у тех 15–20% людей, которые испытывают лишь частичную ремиссию симптомов после эпизода большого депрессивного расстройства. Эти люди могут клинически выглядеть как имеющие дистимию, но это не так. Как правило, у них нет хронической депрессии средней степени или характерологической депрессии на протяжении всей жизни. Обычно этим пациентам требуется постоянное и часто более интенсивное лечение, чтобы по-настоящему избавиться от стойких депрессивных симптомов. Другими словами, лечение было успешным только частично, и необходимо сделать больше.

Сезонное аффективное расстройство

Организмы развиваются способами, которые позволяют адаптироваться к окружающей среде. Примерами этого, наблюдаемыми у многих видов (как растений, так и животных), являются биологические функции, на которые влияет световая стимуляция (т.е. воздействие солнечного света). Многие гормоны и нейротрансмиттеры демонстрируют суточные колебания и сильно зависят от раздражителей окружающей среды, особенно световой стимуляции. Первые

5 млн лет эволюции человека проходили в экваториальных регионах, где круглый год сохраняется очень стабильное соотношение солнечного света и темноты (чаще всего 12 часов дневного света и 12 часов темноты). Именно вокруг этих экологических стимулов возникли некоторые фундаментальные биологические процессы, которые сохраняются по сей день.

Около 150 тыс. лет назад люди мигрировали в другие географические регионы, где впервые столкнулись с сезонными изменениями в соотношении света и темноты (чем дальше от экватора, тем очевиднее изменения). Поскольку человеческий организм должен был адаптироваться к новым условиям окружающей среды, это, вероятно, стало причиной появления трудностей. Судя по всему, многие люди неплохо справляются с этой адаптацией, но не все. Предполагается, что некоторые из наиболее уязвимых людей страдают сезонным аффективным расстройством (САР), расстройством настроения, которое возникает из-за уменьшения воздействия яркого света.

САР также наблюдается у людей, которые работают ночью и спят днем — около 20% всех работников — и у людей, которые живут в районах, где сохраняется значительный облачный покров и/или загрязнение воздуха.

САР может проявляться полным спектром депрессивных симптомов, интенсивность которых варьируется от легкой дисфории до тяжелой депрессии. Интересно, что у большинства людей с САР есть симптомы, напоминающие *атипичную депрессию*, т.е. повышение аппетита, увеличение веса, утомляемость и гиперсомния. Предполагается, что основная дисфункция нейротрансмиттеров в этом контексте в первую очередь связана с серотонином. Это позволяет предположить, что если использовать антидепрессанты для лечения САР, то главными препаратами являются СИОЗС или ингибиторы МАО. Кроме того, доказано, что при лечении САР эффективна *световая терапия высокой интенсивности*. Это включает в себя ежедневное воздействие яркого света (либо посредством имеющихся в продаже ламп дневного света, обеспечивающих освещение на 10 000 люкс, либо за счет прогулок на улице без солнцезащитных очков минимум 20 мин. в день). Также показано, что световая терапия высокой интенсивности уменьшает все формы депрессии, а не только САР.

Для получения более подробной информации о САР отсылаем к книге *Winter Blues* [*Rosenthal*, 2006].

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР)

Приблизительно 5% женщин испытывают серьезные изменения настроения перед менструацией. Это может включать раздражительность, беспокойство и/или депрессию. Когда депрессивные симптомы очевидны, они иногда достигают уровня серьезности, соответствующего большому депрессивному расстройству. Для этого расстройства характерна значительная регулярность появления и ремиссии симптомов. Симптомы расстройства настроения обычно проявляются в течение всего несколько дней, начиная за пару дней до начала менструации. Как правило, психосоциальных стрессоров не существует (т.е. это лучше всего рассматривать как эндогенное расстройство). Лимбическая система содержит рецепторы эстрогена, и предполагается, что колебания женских гормонов в предменструальный период могут дестабилизировать работу нейротрансмиттеров в ключевых областях лимбической системы. Клинический опыт довольно убедительно подтверждает гипотезу о том, что серотонин является основным нейротрансмиттером, лежащим в основе ПМДР. В настоящее время наиболее эффективными фармакологическими средствами лечения ПМДР являются СИОЗС.

Послеродовая депрессия

Незначительные изменения настроения наблюдаются у большинства молодых мам. Так называемая "бэби-хандра" возникает у 50–80% женщин после родов. Однако такие изменения не являются патологическими и не связаны исключительно с печалью. Эти изменения настроения связаны с повышенной чувствительностью ко всему спектру эмоций, включая счастье. Такая повышенная чувствительность помогает молодым мамам еще больше улавливать нюансы эмоций своего ребенка.

Послеродовая депрессия — совсем другое дело. Это состояние встречается у 10% рожениц и может иметь разрушительные последствия. Как правило, начало наступает через 2–6 недель после родов, и при отсутствии лечения может длиться 1-2 года. Послеродовая депрессия часто бывает тяжелой и не только причиняет страдания женщине, но также может существенно мешать жизненно важной связи между матерью и ребенком.

Наиболее подвержены послеродовой депрессии женщины, которые также переживают предменструальное дисфорическое расстройство и/или предшествующие послеродовые депрессии. Кроме того, нередко стрессы, нормальные изменения и недосыпание после родов могут ускорить первый эпизод биполярного расстройства у женщин, генетически предрасположенных к нему. После рождения ребенка также могут развиться тяжелые мании, обсессивно-компульсивное расстройство и психотические расстройства.

Почему важно выявлять биполярное расстройство

Серьезные депрессии бывают двух видов: униполярные и биполярные. В последнем случае депрессии возникают вместе с эпизодами *мании* (крайние состояния возбуждения, гиперактивности, скачкообразных мыслей, а иногда и психотических симптомов) или *гипомании* (более легкие эпизоды повышения энергии, эйфорического настроения, раздражительности и снижения потребности во сне). Подробная информация о диагностике биполярного расстройства представлена в следующей главе.

Для 60% подростков и взрослых и 70% детей, страдающих биполярным расстройством, их первым приступом настроения является серьезная депрессия. Известно, что лечение антидепрессантами рискованно для лечения биполярной депрессии. Чаще всего они вообще неэффективны при лечении биполярной депрессии. Антидепрессанты могут заставить человека в таком состоянии перейти из депрессии в состояние мании, а со временем — ухудшить течение биполярного расстройства. Следует подчеркнуть, что маниакальные эпизоды могут быть очень проблематичными, а иногда и опасными (глава 8). Следующие клинические признаки могут указывать на более высокий риск биполярного расстройства.

- Депрессивные симптомы, которые включают *гиперсомнию* (чрезмерный сон), сильную усталость, повышенный аппетит, тягу к углеводам и увеличение веса. Эту группу симптомов, как отмечалось ранее, часто называют "атипичными симптомами".
- Психотические симптомы (например, бред или галлюцинации).
- Семейный анамнез биполярного расстройства.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Очень важно, чтобы все люди, страдающие депрессией, проходили скрининг на возможное биполярное расстройство. Приведенный выше список полезен, и мы также настоятельно рекомендуем использовать специальный инструмент для самостоятельного заполнения — опросник выявления расстройств настроения, который можно найти на сайте `www.bipolarhelpcenter.com`.

Этиология

Легко поддаться соблазну оценить только поверхностные симптомы и сделать предположения об этиологии и лечении. Но если все боли в горле лечить антибиотиками, только от 10 до 15% случаев лечения были бы успешными, потому что большинство случаев ангины вызвано вирусными, а не бактериальными инфекциями. То же самое и с психическими расстройствами: общие симптомы не должны автоматически приводить к выводам об этиологии.

Причины депрессии рассматривались с разных точек зрения развития и психологии и включают следующие схемы.

- Психодинамические модели, фокусирующиеся на обращенном на самого себя гневе и неадекватном психологическом "метаболизме" агрессии, а также на развитии чрезмерно наказывающего супер-эго.
- Теории привязанности и роль потерь в возникновении депрессии или горя у людей и животных [*Bowlby*, 1986].
- Теория объектных отношений, которая подразумевает ошибочные переживания разделения-индивидуации и неспособность развивать интроекты самоуспокоения [*Mahler*, et al., 1975].
- Модель выученной беспомощности, в которой депрессия возникает, когда люди (или животные) понимают: "независимо от того, что я делаю, у меня нет способности влиять на неприятные переживания" [*Seligman*, 1990].
- Когнитивная модель, в которой определенный жизненный опыт способствует развитию всеобъемлющих когнитивных схем или когнитивных искажений — негативных ментальных установок и ожиданий, которые автоматически влияют на текущее восприятие, выводы и прогнозы о будущем [*Beck*, 1976].

Очевидно, что все эти модели помогают выявить сложные факторы, которые могут способствовать развитию депрессии. Эти психологические причины также влияют на многое из того, что происходит при так называемых *биологических депрессиях*. Тем не менее этот раздел ограничен обсуждением текущих теорий биологической причинности — причин, которые либо лежат в основе, либо способствуют развитию депрессий, перечисленных выше, на биологическом уровне.

Доминирующие теории биологической причинности основаны на разнообразных источниках исследований, которые будут здесь лишь кратко освещены.

- Генетические исследования (полученные на основе популяционных, семейных, геномных исследований, а также исследований близнецов и приемных семей) предполагают, что определенные депрессивные расстройства могут иметь генетическую нагрузку, особенно биполярная и рецидивирующая униполярная депрессия.
- В исследованиях (как на людях, так и на животных) воздействие двух основных классов стресса может привести к аномалиям нейротрансмиттеров, лежащим в основе депрессии. К ним относятся переживание потери и попадание в очень стрессовые ситуации, когда нет пути для избегания, побега или совладания (что в конечном итоге приводит к состоянию "выученной беспомощности").
- Некоторые медицинские заболевания могут приводить к системным биохимическим и гормональным изменениям, влияющим на центральную нервную систему (например, заболевание щитовидной железы, вирусные инфекции и т.д.; рис. 7.1).
- Было показано, что многие лекарственные средства отрицательно влияют на 5-HT (серотонин), NE (норадреналин) и DA (дофамин) у уязвимых людей (рис. 7.2).
- Первичное неврологическое заболевание или травмы могут повлиять или разрушить области мозга, ответственные за регуляцию аффекта (например, черепно-мозговые травмы, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера).
- Игнорирование серьезных состояний на ранних стадиях может привести к стойким нарушениям кортикотропин-рилизинг

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

фактора (КРФ), что может привести к высокой уязвимости к депрессии [*Nemeroff*, 1997].

- Снижение световой стимуляции (яркого света) может вызвать депрессию.
- Снижение физических нагрузок может вызвать или усугубить депрессию.
- Очень плохое питание может привести к дефициту определенных аминокислот, необходимых для производства нейротрансмиттеров, что приведет к депрессии.

Гипотеза модифицированного моноамина

Вышеупомянутые данные в сочетании с многочисленными положительными результатами исследований эффективности антидепрессантов привели к развитию *гипотезы модифицированного моноамина* (или биогенного амина) при депрессии. Теория утверждает, что симптомы депрессии возникают из-за нарушения работы нейронов норадреналина (NE), серотонина (5-HT) и/или дофамина (DA), которые играют решающую роль в функционировании лимбической системы и прилегающего гипоталамуса. Считается, что основной сбой функции нейронов соответствует нейронам NE, 5-HT или DA. Интересно, что возможно временное истощение этих нейротрансмиттеров (с помощью лекарств и/или манипулирования диетой, чтобы исключить определенные аминокислоты), однако большинство людей, у которых в анамнезе не было депрессии, не впадают в клиническую депрессию. Предполагается, что истощение нейромедиаторов приводит к депрессии только при наличии генетической предрасположенности к расстройствам настроения.

Вспомните обсуждение в главе 3 нормальных химических процессов на уровне синапса. Гипотеза модифицированного моноамина утверждает, что в нейронах мозга NE, DA или 5-HT могут развиваться несколько аномалий. Первая — чрезмерный обратный захват (рис. 7.3). Эффект этой аномалии заключается в том, что значительное количество нейротрансмиттера, уже высвобожденное из пресинаптической клетки, быстро реабсорбируется. В результате снижается способность стимулировать постсинаптические рецепторы.

Нервные клетки в некотором смысле отключаются. Второй предполагаемый сбой связан с уменьшением выброса нейротрансмиттеров в синапс. Это может провоцироваться снижением синтеза нейротрансмиттера и неспособностью адекватно хранить нейротрансмиттеры в везикулах и/или аномалиями в процессе миграции везикул и создания трансмембранных пор.

Рис. 7.3

Третий способ отключения клеток NE, DA и 5-HT — это когда естественный фермент моноаминоксидаза (МАО) становится слишком активным, чрезмерно разрушая нейротрансмиттеры. Это приводит к большому депрессивному расстройству, но часто — со своими уникальными симптомами (см. раздел "Атипичные депрессивные расстройства").

Четвертый способ нарушения работы клеток — нарушение синтеза нейропротекторных белков, таких как BDNF (нейротропный фактор мозга). Производство этого важного белка заметно снижается во время эпизодов тяжелой депрессии. BDNF снижает токсический эффект гиперкортизолемии (аномальное повышение гормона стресса кортизола, наблюдаемое у 60% людей с большим депрессивным расстройством). Одним из важных механизмов действия антидепрессантов является увеличение производства BDNF.

Последний тип клеточной дисфункции может быть связан с аномалиями рецепторов. Это может включать изменение абсолютного

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

числа рецепторов (или соотношения тормозящих и возбуждающих рецепторов) и/или изменение уровней чувствительности рецепторов, оба варианта могут изменять уровни возбудимости нервных клеток. Такие изменения, по-видимому, связаны с изменениями в экспрессии генов, которые, вероятно, являются вторичными к воздействию вторичных посредников.

Какие из клеточных изменений появляются раньше и как они взаимодействуют, до конца не изучено. Однако по мере того как эти условия влияют на сотни тысяч клеток NE, DA или 5-HT по всей лимбической системе и гипоталамусу, биологические ритмы (например, циклы сна) и побуждения (включая голод и секс) сбиваются; центры удовольствия не реагируют (ангедония); структуры эмоционального контроля в лимбической системе не работают (что приводит к лабильности или потере эмоционального контроля). Со временем наблюдается появление нейровегетативных симптомов. Без лечения это ненормальное состояние может сохраняться в течение многих месяцев (в среднем от 6 до 18 месяцев), а затем нормальное функционирование может восстановиться; т.е. состояние часто регулирует само себя, опять же, по причинам, которые не совсем понятны.

Биологические последствия

При тяжелой депрессии могут возникать многочисленные физиологические последствия (помимо перечисленных выше симптомов). Они кратко упоминаются здесь.

- Чрезвычайно высокий устойчивый уровень кортизола (гиперкортизолемия), наблюдаемый примерно у 50–60% людей с большим депрессивным расстройством, связан с гибелью клеток в гиппокампе, атрофией передней части поясной извилины (подкорковая структура лобных долей мозга) [*Sapolsky*, 1996], а также повреждением внутренних стенок артерий. Последнее, вероятно, способствует более высокой заболеваемости ишемической болезнью сердца и инсультом у людей с хронической депрессией.
- Гиперкортизолемия у матерей с депрессией во время беременности может быть вредной для плода [*Sapolsky*, 1994].
- Во время депрессивных эпизодов возникают аномальные метаболические состояния мозга, в том числе такие.

Гипометаболизм лобных долей (особенно медиально-орбитальной области, передней части поясной извилины и латеральной, дорсальной префронтальной коры).

Гиперметаболизм в гипоталамусе, миндалевидном теле, гиппокампе и инфралимбической поясной извилине (область 25) [*Mayberg*, 1997].

- Снижение секреции гормона роста, которое может способствовать остеопорозу, а также замедление роста и нарушение нормального развития у детей и пожилых людей.
- Высокий уровень кортизола вымывает минералы из костей и способствует остеопорозу.
- Подавление иммунитета (вероятно, из-за множества факторов, включая хроническое недосыпание и гиперкортизолемию).
- Снижение синтеза нейротропного фактора мозга (BDNF), который необходим для поддержания, восстановления и нейрогенеза нейронов [*Thoenen*, 1995].

Этот список не исчерпывающий. Очевидно, что, помимо огромных эмоциональных страданий, депрессивные расстройства часто серьезно сказываются и на физическом здоровье.

Лечение

Лечение антидепрессантами подробно описано в главе 17. Однако здесь уместно обсудить некоторые вопросы, касающиеся лечения вообще.

Крупномасштабные эмпирические исследования алгоритмов лечения предоставляют рекомендации по выбору лекарств на основе клинических проявлений. Однако не существует однозначного способа определить, какая из основных нейротрансмиттерных систем (DA, 5-HT или NE) может быть причиной депрессии у любого конкретного пациента. Антидепрессанты делятся на 5 широких классов: те, которые нацелены на NE, DA или 5-HT (СИОЗС), препараты двойного действия (такие как "Эффексор", нацеленные на 5-HT и NE) и ингибиторы МАО (рис. 7.4). В главе 17, посвященной антидепрессантам, будут представлены некоторые общие рекомендации по выбору лекарств.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Избирательное действие антидепрессантов

Общее название	Название бренда	Влияние на норадреналин	Влияние на серотонин	Влияние на моноаминоксидазу	Влияние на дофамин
Имипрамин	"Тофранил"	++	+++	0	0
Дезипрамин	"Норпрамин"	+++++	0	0	0
Амитриптилин	"Элавил"	+	++++	0	0
Нортриптилин	"Авентил", "Памелор"	+++	++	0	0
Дулоксетин	"Цимбалта"	++++	++++	0	0
Венлафаксин	"Эффексор"	++	+++	0	+
Тразодон	"Дезирел", "Олептро"	0	+++++	0	0
Флуоксетин	"Прозак"	0	+++++	0	0
Пароксетин	"Паксил", "Пексева"	+	+++++	0	0
Сертралин	"Золофт"	0	+++++	0	+
Бупропион	"Веллбутрин"	+++	0	0	++
Нефазодон	Только дженерики	+	+++	0	0
Флувоксамин	"Лувокс"	0	+++++	0	0
Кломипрамин	"Анафранил"	+++	+++++	0	0
Миртазапин	"Ремерон"	+++	+++	0	0
Циталопрам	"Целекса"	0	+++++	0	0
Эсциталопрам	"Лексапро"	0	+++++	0	0
Атомоксетин	"Страттера"	+++++	0	0	0
Десвенлафаксин	"Пристик"	++	+++	0	+
Вилазодон	"Виибрид"	0	+++++	0	0
Вортиоксетин	"Бринтелликс"	+	+++++	0	+
Левомилнаципран	"Фетзима"	+++	+++	0	0
Фенелзин	"Нардил"	+++	+++	+++++	+++
Транилципромин	"Парнат"	+++	+++	+++++	+++
Селегилин трансдермальный	"Энсам"	+++	+++	+++++	+++

Рис. 7.4

Когда подходящее лекарство найдено, обычно после 2–4 недель лечения человек начинает замечать уменьшение симптомов (особенно вегетативных). В идеальных обстоятельствах симптомы депрессии могут в значительной степени стать слабее и исчезнуть в течение 6–8 недель (хотя часто на это требуется больше времени). Считается, что клиническое улучшение соответствует нормализации или адаптации функционирования нейронов. В это время, несмотря на улучшение клинической картины, прекращение приема лекарств не рекомендуется. Прекращение приема препаратов в момент улучшения симптомов коррелирует с очень высоким уровнем острых рецидивов, по крайней мере 50% риска в течение одного месяца. Хотя лекарство возвращает нервные клетки в более нормальное состояние, они остаются нестабильными и могут легко регрессировать, если человек больше не получает препарат. Таким образом, продолжение лечения антидепрессантами необходимо как минимум в течение 6 месяцев, но, скорее, от 9 до 12 месяцев. Затем осторожное и постепенное прекращение приема обычно приводит к стабилизации функционирования (частота рецидивов снижается до менее 10%). Однако рецидив может происходить в будущем, спустя несколько месяцев или даже лет, из-за эпизодического/повторяющегося характера депрессии.

Миллионы пациентов с депрессией получают помощь за счет антидепрессантов. Понятно, что эти препараты работают при правильном назначении. Кроме того, было показано, что другие подходы уменьшают депрессию и изменяют нейробиологию, в том числе такие.

- Электросудорожная терапия (ЭСТ) — медицинская процедура, при которой небольшой силы электрический ток пропускается через мозг, когда пациент находится под анестезией, что приводит к изменениям в функционировании нейронов и нейрохимической передаче.
- Световая терапия высокой интенсивности — использование искусственного света для изменения работы нейротрансмиттеров, что приводит к улучшению настроения и сна.
- Повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (пТМС) — использование магнитных катушек, которые посылают в мозг повторяющиеся импульсы, активирующие области мозга, связанные с депрессией.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

- Стимуляция блуждающего нерва — имплантируемое медицинское устройство (в грудь), которое стимулирует блуждающий нерв, вызывающий активность в определенных областях мозга.
- Глубокая стимуляция мозга — нейрохирургическая процедура, при которой в мозг имплантируется стимулятор, посылающий электрические импульсы глубоко в мозг.
- Тренировки. В некоторых исследованиях доказывается, что аэробные нагрузки столь же эффективны при депрессии, как разговорная терапия и прием антидепрессантов.
- Психотерапия. Существуют исследования, которые показывают, что разговорная терапия (особенно когнитивно-поведенческая терапия) столь же эффективна, как и антидепрессанты.

Важно подчеркнуть тот факт, что ряд личных, эмоциональных и экзистенциальных проблем, из которых состоит переживание большого депрессивного расстройства, не решаются волшебным образом с помощью антидепрессантов. Даже в идеальных обстоятельствах, когда лекарства работают хорошо, большинству пациентов приходится много заниматься самоанализом, преодолевать горе и прорабатывать свои проблемы. Комбинированные подходы фармакотерапии и психотерапии предлагают наилучшие шансы на успешное выздоровление от депрессии [*Merritt*, 2018; *Koenig, Friedman, Thase*, 2014]. Это было документально подтверждено исследованиями комбинированного использования антидепрессантов и трех форм психотерапии, специально разработанных для лечения депрессии: когнитивно-поведенческой терапии [*Beck*, 1976; *March*, et al., 2004], когнитивно-поведенческого анализа [*McCullough*, 2000] и интерперсональной психотерапии [*Klerman*, et al., 1984].

Депрессия, устойчивая к лечению

Даже когда клиницист делает все "правильно", а пациент строго придерживается плана лечения, часть пациентов с депрессией не реагируют на фармакологические интервенции, по крайней мере на начальном этапе. Устойчивая к лечению депрессия — это явление, когда пациент дважды не проходит проверку антидепрессантами из двух отдельных классов лекарств (например, СИОЗС, СИОЗСН). Примерно две трети людей продемонстрируют реакцию

на препарат по крайней мере после двух проверок антидепрессантов, но треть может не реагировать на лечение. В этих случаях часто требуется комбинированное лечение (полипрагмазия). Например, пациенту может потребоваться одновременный прием нескольких антидепрессантов для достижения облегчения или одного антидепрессанта вместе с атипичным нейролептиком.

КРАТКАЯ СПРАВКА

Когда необходимо медикаментозное лечение

Событие	Симптомы
Горе становится клинической депрессией	Раннее утреннее пробуждение Серьезная потеря веса Ангедония Ажитация
Большое депрессивное расстройство имеет вегетативные симптомы	Нарушение сна Нарушение аппетита Усталость Снижение полового влечения Ажитация или задержка психомоторных реакций Ангедония
Большое депрессивное расстройство имеет атипичные симптомы	Выраженная утомляемость Гиперсомния Повышенный аппетит и увеличение веса Чувствительность к отказу Реактивная дисфория
Дистимия имеет устойчивые симптомы	Низкий уровень энергии Ангедония
Ежедневное функционирование заметно нарушено	
Наличие тяжелых суицидных импульсов или психотических симптомов	
Большое депрессивное расстройство или дистимия не поддаются лечению психотерапией	

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

8

Биполярные расстройства

Биполярные расстройства (ранее это называлось маниакально-депрессивным расстройством) — это расстройства настроения, которые характеризуются важным диагностическим признаком: мании или гипомании. Как правило, эти расстройства соответствуют циклическим моделям изменения настроения, энергии, поведения и мышления, мания сменяется гипоманией и депрессией. Эти эпизодические изменения — лишь основные черты переменной, разнородной группы болезней. Классификация DSM-5 различает подтипы: биполярное расстройство I, биполярное расстройство II, циклотимическое расстройство и другие, связанные с биполярными расстройствами (хотя некоторые эксперты поддерживают введение дополнительных подтипов [*Stahl*, 2013]). Дальнейшие диагностические различия производятся в зависимости от тяжести симптомов, наличия психотических особенностей, статуса ремиссии и применимых спецификаторов.

Дифференциальная диагностика

Мания редко возникает как первичное психическое состояние сама по себе, поэтому наличие маниакального эпизода обычно приводит к диагнозу биполярного расстройства I типа даже при отсутствии депрессивного анамнеза. Маниакальный эпизод, как определено в DSM-5, — это "отчетливый период аномально и постоянно повышенного, экспансивного или раздражительного настроения и ненормально и постоянно увеличивающейся целенаправленной активности или энергии, продолжающийся не менее одной недели и длящийся большую часть дня почти каждый день (или любой

продолжительности, если необходима госпитализация)". Кроме того, эпизоды бывают легкой, средней или тяжелой степени. Связанные диагностические критерии маниакального эпизода — это сочетание скачкообразных мыслей, напористой речи, идеи величия, повышенной энергии и целенаправленной активности, включая занятие приятными делами, отвлекаемость и снижение потребности во сне. Дополнительные диагностические критерии включают выраженные нарушения в профессиональной деятельности или общении, госпитализацию или признаки психоза. Хотя "классическая" мания легко диагностируется, дифференциация диагностических подтипов может происходить труднее, особенно когда влияет изменение сезона или когда играют роль употребление психоактивных веществ и характерные особенности личности. Другие расстройства, которые следует исключить при дифференциальной диагностике, включают синдром дефицита внимания/гиперактивности, шизофрению, шизоаффективное расстройство и также расстройства личности.

Гипоманиакальный эпизод, который определяется как продолжающийся не менее 4 дней подряд, характеризуется наблюдаемым изменением энергии или активности и нарушением настроения, что нехарактерно для человека, не проявляющего симптомов. Как описано выше, при мании настроение ненормально и постоянно повышено, экспансивно или раздражительно, а активность ненормально и постоянно растет. Гипомания отличается от мании отсутствием значительных нарушений, признаков психоза или необходимости в госпитализации, описанных ранее.

Начало мании может быть резким или постепенным. Полезная поэтапная категоризация острой мании была описана Карлсоном и Гудвином [*Carlson, Goodwin*, 1973] следующим образом.

Стадии острой мании

1 стадия (соответствует гипомании)

- Повышенная психомоторная активность.
- Эмоциональная лабильность.
- Эйфория или идеи величия.
- Последовательное, но поверхностное мышление.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

2 стадия (выраженная мания)

- Повышенная психомоторная активность.
- Повышенная эмоциональная лабильность.
- Враждебность, гнев, импульсивность.
- Агрессивное или взрывное поведение.
- Полет идей, когнитивная дезорганизация.
- Возможны грандиозные или параноидальные заблуждения.

3 стадия (проявляется у некоторых пациентов)

- Бешеная психомоторная активность.
- Несвязные мыслительные процессы.
- Навязчивые идеи, дезориентация, бред.
- Растущий психоз (неотличимый от других психотических расстройств, хотя обычно соответствует настроению).

Случай 16

Джордж М. — мужчина 32 лет, приходивший пару раз на прием к психотерапевту несколько лет назад. Он прошел несколько терапевтических сессий после смерти матери. Психотерапевт не знает, есть ли у Джорджа психиатрический анамнез. Семейный анамнез важен, потому что его мать дважды попадала в больницу с "какой-то психической проблемой". Джордж в то время учился на юридическом факультете и не был проинформирован об особенностях болезни своей матери. Кроме того, дядя по отцовской линии покончил жизнь самоубийством, когда Джорджу было 14 лет.

По словам мужчины, он состоит в стабильном браке 10 лет и имеет двоих детей. Его только что сделали партнером в небольшой, но успешной юридической фирме. Он гордится своими достижениями в различных областях, включая легкую атлетику и музыку. Неожиданно Джордж позвонил психотерапевту и попросил о встрече, чтобы обсудить недавно возникшие чувства "беспокойства и стресса". Когда Джордж пришел в кабинет терапевта, то громко потребовал срочной встречи со специалистом, потому что его "время слишком ценно". Администратор довольно быстро сопровождает Джорджа в кабинет, но при видимой спешке мужчина сам теряет время, по пути раздавая свои визитки людям в приемной. Джордж

выглядит слегка растрепанным, небритым и заявляет, что "боялся сегодня прийти к психотерапевту", но не вдается в подробности.

Во время интервью он не может долго сидеть на месте и начинает расхаживать перед окном. Джордж заявляет, что назначил встречу, чтобы психотерапевт "помог ему кое-что уладить". Мужчина уточняет, что работал до 2 часов ночи каждый день на прошлой неделе в связи с предстоящим делом. Он описывает это как "самое громкое дело в новейшей истории", благодаря которому он "прославится". Его речь напряжена, а мыслительные процессы поверхностны. Когда психотерапевт комментирует, что Джорджа него пахнет алкоголем, он признает, что ему регулярно требуется "пара бокалов", чтобы "уснуть". Психотерапевт осознает, что симптомы Джорджа могут указывать на маниакальный эпизод, и с трудом уговаривает его обратиться к одному из коллег-психиатров для дальнейшего обследования.

Мания может развиться как следствие общего состояния здоровья (рис. 8.1) или в результате фармакологического лечения (рис. 8.2).

Заболевания, связанные с манией

- Повреждение центральной нервной системы, например после инсульта.
- Нарушения обмена веществ, такие как гипертиреоз.
- Инфекционные заболевания, например энцефалит.
- Судорожные расстройства.
- Опухоль центральной нервной системы.

Рис. 8.1

Препараты, способные вызвать манию

- Стимуляторы (амфетамины).
- Антидепрессанты (особенно трициклические антидепрессанты).
- S-аденозилметионин.
- Гипотензивные средства.
- Кортикостероиды (преднизон) в более высоких дозах.
- Антихолинергические средства (бензтропин, тригексифенидил).
- Гормоны щитовидной железы (левотироксин).

Рис. 8.2

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Биполярное расстройство I

Один или несколько маниакальных эпизодов могут стать основой для диагноза биполярного расстройства I типа. Могут быть предшествующие или последующие эпизоды гипомании или депрессии. Депрессивный эпизод при биполярном расстройстве соответствует диагностическим критериям большого депрессивного расстройства.

Между эпизодами у большинства пациентов с биполярным расстройством симптомы протекают относительно незаметно, хотя многие люди будут продолжать испытывать функциональные нарушения после исчезновения симптомов. С возрастом эпизоды учащаются и затягиваются. По мере публикации более поздних исследований появляются доказательства того, что для многих пациентов течение болезни будет особенно тяжелым, приводящим к значительному психосоциальному воздействию заболевания. Неблагоприятные исходы могут быть особенно распространены при быстрой смене циклов, вторичной мании и смешанной мании [*Keller*, et al., 1993; American Psychiatric Association, 2000; *Solomon*, et al., 1995; *Goldberg*, *Harrow*, *Grossman*, 1995; *Evans*, *Byerly*, *Greer*, 1995; *Calabrese*, et al., 1996; *Keck*, *McElroy*, 1996].

Еще с момента появления систематической классификации дисфорической мании Крепелина [*Kraepelin*, 1921], значительное внимание уделялось смешанным состояниям. Указанная модель была основана на различных паттернах симптомов, выраженных в трех областях: настроение, мыслительная деятельность и двигательная активность. Факторно-аналитическое исследование маниакальных подтипов, проведенное Сато и коллегами [*Sato*, et al., 2002], подтвердили гипотезу Крепелина. Когда-то смешанная мания считалась редкостью, и велись споры о том, следует ли считать ее подтипом мании или обозначать как отдельное аффективное состояние. Смешанный эпизод теперь распознается в DSM-5 как отдельный клинический феномен. Более ранние оценки распространенности, проведенные Мак-Элрой и коллегами [*McElroy*, et al., 1992], 30% не были опровергнуты. Большая часть ранних исследований представила доказательства того, что смешанные эпизоды могут быть более тяжелыми, хроническими и трудно поддающимися лечению, чем чисто маниакальные или депрессивные эпизоды [*Clothier*, *Swann*, *Freeman*, 1992; *McElroy*, et al., 1992; *Dilsaver*, et al., 1993; *Bowden*, et al., 1994; *Swann*, 1995; *Sachs*, 1996].

Информация о биполярном расстройстве

- Распространенность в течение жизни

  Тип I — 1%.

  Тип II — 4%.
- Уровень самоубийств: от 15 до 19%.
- Распространенность признаков психоза: от 47 до 75%.
- Соотношение мужчин и женщин

  Тип I — 1:1.

  Тип II — 1:2.
- Присутствие расстройства в семейном анамнезе: от 60 до 65%.
- Чрезмерная представленность в группах населения с высоким доходом и хорошим образованием.
- Первый эпизод — обычно мания у мужчин, депрессия у женщин.
- Возраст начала:

  диапазон: от 20 до 40 лет;

  в среднем: 20 лет.
- Появление первых симптомов в подростковом возрасте и детстве не редкость.
- Среднее количество эпизодов за всю жизнь: от 7 до 9.
- Среднее время восстановления при депрессивном состоянии: 9 недель.
- Среднее время восстановления при маниакальном состоянии: 5 недель.
- Среднее время восстановления при смешанном состоянии: 14 недель.

Биполярное расстройство II

Биполярное расстройство II определяется как один или несколько депрессивных эпизодов и как минимум один эпизод гипомании. Было высказано предположение, что биполярное расстройство II трудно отличить от большого депрессивного расстройства по нескольким причинам. Во-первых, даже если окружающим это может быть ясно, многие пациенты субъективно не признают периоды повышенного настроения дисфункциональными — или даже могут отрицать существование таких периодов из-за преобладающего депрессивного элемента. Во-вторых, у пациента может проявляться раздражительность, а не классические симптомы гипомании,

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

связанные с настроением и поведением. Наконец, существуют значительные различия между способностями отдельных клиницистов надежно оценить гипоманию. Несмотря на различия в степени тяжести мании и гипомании, биполярное расстройство II может быть хроническим, приводить к инвалидности и сопряжено со значительным риском суицида.

Случай 17

Шерил Р. — замужняя женщина 28 лет, у нее двое детей младше 3 лет. К психотерапевту ее направил семейный врач, который лечил ее депрессию в течение 9 месяцев флуоксетином в дозе 20 мг в день. Ее врач заявляет, что корректировка приема лекарств не показана, и считает, что "разговорная терапия" будет для пациентки полезной. Ее психиатрический анамнез не предписывает госпитализацию, и она раньше никогда не проходила психотерапию. Шерил описывает свою "печальную жизнь" с периодическими эпизодами суицидальных мыслей в позднем подростковом возрасте.

Шерил сообщает об умеренном улучшении состояния депрессии с момента начала приема лекарства и хочет продолжать курс приема препарата. Однако она говорит, что некоторые из ее начальных симптомов раздражительности, плаксивости и усталости так и не улучшились. Она сообщает о продолжающейся бессоннице и описывает, как лежит по ночам без сна, беспокоясь о разных вещах.

Ее больше всего беспокоит то, что она не "лучшая мать". В особенно "плохие дни" она сажает детей перед телевизором и уходит в свою комнату. Она хотела бы, чтобы у нее было больше "хороших дней", которые случаются примерно раз в три месяца и длятся около недели. В эти периоды она начинает шить и заниматься разными делами по дому, общается с соседями, тренируется и "чувствует себя на вершине мира".

Она выглядит слегка нервной и описывает свое настроение как "довольно плохое". Она описывает свой брак как "посредственный", а своих детей как "центр своей жизни". Она довольно нетерпелива к вопросам в интервью, связанным со сбором анамнеза, поскольку она хочет "уладить все дела".

Психотерапевта воодушевляет мотивация Шерил к лечению. Однако он внутренне сомневается, может ли Шерил соответствовать профилю биполярного расстройства II. В процессе диагностического интервью психотерапевт собирает достаточно информации, свидетельствующей

о гипоманиакальных периодах, предшествовавших назначению флуоксетина, чтобы направить женщину на дальнейшие консультации с ее лечащим врачом, выписавшим ей рецепт, или психиатром.

Ниже перечислены важные диагностические спецификаторы для биполярного расстройства I и биполярного расстройства II. Читателю следует обратиться к DSM-5 за полным объяснением процесса кодирования и записи для этих спецификаторов.

- Тяжесть эпизода.
- Статус ремиссии.
- Наличие тревоги.
- Наличие смешанных признаков.
- Наличие быстрой смены циклов.
- Наличие признаков меланхолии.
- Наличие атипичных особенностей.
- Наличие признаков психоза, конгруэнтных настроению.
- Наличие признаков психоза, неконгруэнтных настроению.
- Наличие кататонии.
- Наличие послеродовой депрессии.
- Влияние смены сезонов.

Смешанный эпизод был признан в DSM-IV-TR как дискретный клинический феномен, требующий одновременного наличия всех диагностических критериев биполярного расстройства I и большого депрессивного расстройства. В DSM-5 был добавлен спецификатор, называемый *смешанными признаками*, применимый к текущему маниакальному, гипоманиакальному или депрессивному эпизоду биполярного расстройства I или биполярного расстройства II. Смешанные признаки применимы к мании или гипомании с депрессивными чертами, а также к депрессивным эпизодам с чертами мании или гипомании.

В последнее время внимание было сосредоточено на разработке более точных диагностических спецификаторов и схем лечения биполярной депрессии, смешанных признаков и быстрой смены циклов. Предполагается, что продолжение исследований может привести к идентификации отдельных и отличных процессов биполярного

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

расстройства I [*Soares*, 2000; *Goldberg*, 2000]. Для лечащего терапевта важно указать на продолжающиеся споры относительно роли антидепрессантов при биполярной депрессии. Способность антидепрессантов вызывать манию точно доказана. Обеспокоенность по поводу этого эффекта является основой для предположения, что лечение антидепрессантами может играть роль в развитии быстрой смены циклов. Соответственно, результаты исследований и рекомендации экспертов не имеют единой согласованной базы относительно использования антидепрессантов при биполярной депрессии I типа, особенно для последовательных курсов терапии. Существует общее мнение, что, если антидепрессант используется при биполярной депрессии, он должен применяться в сочетании с нормотимиком (например, литием, вальпроатом, атипичным нейролептиком), а не в качестве монотерапии. Также существуют разногласия относительно рекомендаций в контексте продолжительности лечения антидепрессантами и того, какой класс антидепрессантов с наименьшей вероятностью вызывает манию или гипоманию. Глава 18 посвящена специфическому медикаментозному лечению.

Наличие признаков быстрой смены циклов при биполярных расстройствах I и II типа требует особого внимания из-за проблем с диагностикой и лечением, которые оно представляет. Быстрая смена циклов определяется как по крайней мере 4 эпизода мании, гипомании или большого депрессивного расстройства за предыдущие 12 месяцев. Характеристики быстрой смены циклов таковы.

- Расчетная частота: от 10 до 20% пациентов с биполярным расстройством.
- Среди людей, имеющих быструю смену циклов, от 70 до 90% составляют женщины (без связи с менструальным циклом или статусом менопаузы).
- Может присутствовать связь с гипотиреозом, неврологическими заболеваниями, травмой головы, умственными ограничениями и/или злоупотреблением психоактивными веществами.
- Слабый ответ на воздействие лития.
- Ускорение цикла может быть связано с употреблением антидепрессантов.
- Плохой долгосрочный прогноз.

- Большинство случаев быстрой смены циклов представляют собой ограниченное по времени осложнение биполярного расстройства, которое длится от нескольких месяцев до полутора лет. Менее 5% пациентов с быстрыми циклами страдают от хронической формы расстройства [*Gitlin*, 2002; *Bowden*, 2003].

Циклотимическое расстройство

Признаки циклотимического расстройства включают многочисленные периоды чередования депрессивных симптомов с симптомами гипомании продолжительностью не менее 2 лет, и они не соответствуют критериям ни большого депрессивного расстройства, ни гипомании (рис. 8.3). В течение этого двухлетнего периода симптомы присутствуют как минимум в половине случаев и никогда не исчезают на период более 2 месяцев. Социальные и профессиональные нарушения могут возникать во время депрессивной фазы, но, как правило, не во время гипоманиакального периода. Однако для многих людей распространенная и нерегулярная лабильность настроения в итоге влияет на личные и рабочие отношения. Поскольку "перепады настроения" являются частой жалобой людей с определенными расстройствами личности, важно определить наличие связанных поведенческих критериев гипомании или депрессии до установления диагноза циклотимического расстройства. Это хроническое заболевание, и примерно у трети пациентов позже развивается серьезное аффективное расстройство [*Hirschfeld, Goodwin*, 1988].

Критерии циклотомического расстройства

- В анамнезе многочисленные периоды чередования депрессивных и гипоманиакальных симптомов.
- Симптомы не соответствуют критериям гипоманиакального, маниакального или депрессивного эпизода.
- Отсутствуют органические факторы, злоупотребление психоактивными веществами, определенные состояния здоровья или другое психическое расстройство.

Рис. 8.3

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Другие биполярные расстройства и связанные с ними заболевания

Ниже приведены другие подтипы биполярного расстройства по DSM-5.

- Биполярное и связанное расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ/лекарств.
- Биполярное и связанное расстройство, вызванное другим заболеванием.
- Другое специфическое биполярное и связанное расстройство.
- Кратковременные гипоманиакальные эпизоды (2-3 дня) и большие депрессивные эпизоды.
- Эпизоды гипомании с недостаточными симптомами и эпизодами большого депрессивного расстройства.
- Гипоманиакальный эпизод без большого депрессивного эпизода.
- Кратковременная циклотимия (менее 24 месяцев).
- Неуточненное биполярное и связанное расстройство.
- Характерные симптомы биполярного расстройства и значительный дистресс или функциональное нарушение, но не соблюдаются полные диагностические критерии для любого другого биполярного расстройства.

Предлагаемая модель расширения спектра биполярных расстройств

В дополнение к теоретическим вопросам, связанным с дисфорической манией, обсуждались и другие паттерны симптомов как возможные варианты биполярного расстройства. Акискал и другие эксперты [*Akiskal*, 1996; *Akiskal*, *Bowden*, 2000; *Pies*, 2002; *Stahl*, 2013] представили обширный набор случаев в поддержку определения биполярных расстройств в более широком спектре. Ключевые моменты их теории касаются более мягких проявлений биполярного расстройства I и биполярного расстройства II, дисрегуляции темперамента и совпадения циклических аффективных состояний

и расстройств личности. Акискал признает, что его идеи противоречивы и требуют официального исследования. Его аргументы включены в эту книгу не как критика установленных диагностических критериев, а как средство признания того, что эти идеи могут быть полезны в клинической практике. Стал не пытается перевернуть все, что мы знаем о текущей диагностической номенклатуре биполярного расстройства, скорее, стремится дать клиницистам более широкую систему координат, которая поможет объяснить то, что они видят в своей клинической работе. Психотерапевты могут столкнуться с ситуациями, в которых коллеги-врачи тоже рассматривают эту нозологию более широкого спектра и решают использовать нормотимики или их комбинации при отсутствии классических симптомов-мишеней биполярного расстройства. В некотором смысле эти врачи не лечат расстройство как таковое, а больше сосредоточены на лечении симптомов и признают, что узкие диагностические критерии в рамках DSM не могут адекватно объяснить все клинические проявления. В этих сценариях перед психотерапевтом возникают очевидные проблемы, особенно в отношении оценки, планирования лечения, терапевтического подхода и обучения пациентов.

Этиология

Несмотря на то что биполярное расстройство, ранее называвшееся маниакально-депрессивным расстройством, было впервые описано Крепелиным в 1898 г., проблемы причинно-следственной связи и лечения до сих пор до конца не установлены. Введение лития в качестве эффективного средства лечения в 1970-х гг. вызвало новый интерес к исследованиям этих состояний. С того времени исследовано множество теорий, большинство из которых было больше сосредоточено на нейробиологии и генетической передаче, чем на влиянии окружения, хотя последнее имеет значение. Сложность и дороговизна изучения этих расстройств накладывают ограничения на получение согласованных и воспроизводимых данных. На протяжении 1970-х, 1980-х и до середины 1990-х теории фокусировались на различных неврологических процессах: нейротрансмиттерах, синаптической активности, функции клеточных мембран и системах вторичных посредников.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

- **Теория дисрегуляции**. Розенталь и коллеги [*Rosenthal*, et al., 1986] включили (хотя по определению это не является специфическим) биполярное расстройство в эту теорию. В данной модели предполагается, что настроение регулируется несколькими гомеостатическими механизмами. Сбой в этих схемах приводит к изменению настроения за пределами установленных границ, которые определяются как "симптомы" мании и депрессии. Пост и коллеги [*Post*, *Weiss*, *Chuang*, 1992] предложили аналогичное объяснение: чрезмерная активность в одном из опосредующих "контуров" мании или депрессии приводит к появлению связанных поведенческих проявлений.
- **Теория хаотических аттракторов**. Эта теория, представленная Кратчфилдом и коллегами [*Crutchfield*, et al., 1986], является интригующей и может объяснить непредсказуемое течение биполярных расстройств. Эта модель основана на биохимическом дефекте, приводящем к нарушению регуляции синтеза нейротрансмиттеров. Тип нарушения регуляции постоянен, но проявление симптомов (мания или депрессия) зависит от физиологических условий или условий окружающей среды в данный момент. Основываясь на теории хаоса, Готшалк и коллеги [*Gottschalk*, *Bauer*, *Whybrow*, 1995] получили результаты, подтверждающие наличие хаотического процесса в низком разрешении при биполярном расстройстве.
- **Теория зажигания**. Эта модель аффективных расстройств была предложена Балленджером и Постом [*Ballenger*, *Post*, 1980]. Она не является полностью подтвержденной, но оказалась ценным вкладом в переосмысление некоторых психических расстройств. Эта гипотеза предполагает, что некоторые психические симптомы являются результатом кумулятивных субклинических биохимических изменений в лимбической системе. Это прогрессирующее накопление приводит к тому, что нейроны становятся более возбудимыми, пока в итоге не появятся клинически наблюдаемые симптомы. Модель зажигания была предложена в качестве объяснения прогрессирования и изменений биполярных расстройств с течением времени, особенно увеличения частоты и тяжести эпизодов, которые часто усиливаются с возрастом.

В конце 1990-х гг. исследования расширились, и в них больше внимания стало уделяться молекулярным и клеточным процессам, сигнальным сетям и нейропластичности. В моделях, кратко изложенных ниже, очевидна эволюция таких взглядов. В связи со сложным характером подобных исследований мы очертили и прояснили лишь основные теоретические модели, особенно те, которые представляют новые и наводящие на размышления идеи. Манджи [*Manji*, 2001] и Леннокс [*Manji, Lennox*, 2000] опубликовали по этой теме довольно обширные обзорные статьи с упоминанием множества источников, на эти работы есть ссылки далее.

- **Катехоламиновая теория**. Хотя выводы относительно полученных результатов различаются, в целом есть свидетельства того, что катехоламиновая гипотеза аффективных расстройств распространяется и на биполярные расстройства, но, вероятно, не в качестве основной причинно-следственной связи [*van Enkhuizen*, et al., 2015; *Goodwin, Jamison*, 1990; *Schatzberg, Schildkraut*, 1995; *Manji*, 2001]. Преобладают норадренергические нарушения, которые измеряются по концентрации норадреналина и его основного метаболита, MHPG. В целом уровни MHPG в моче ниже у пациентов с биполярной депрессией и выше во время маниакальных эпизодов. Уровни MHPG в моче ниже при биполярной депрессии, чем при униполярной депрессии. При мании повышаются концентрации NE и MHPG в спинномозговой жидкости. Существуют менее явные доказательства роли других катехоламинов при биполярном расстройстве. Серотонинергические нарушения не подтверждены. Тем не менее исследуемые области включают снижение уровня серотонина и изменения в его передаче. Предварительные исследования дофаминергической системы указывают на снижение концентрации гомованилиновой кислоты, основного метаболита дофамина, в спинномозговой жидкости [*Willner*, 1995]. Хотя есть исследования, в которых изучалась роль холинергической системы при биполярном расстройстве, в настоящее время нет убедительных клинических доказательств, указывающих на холинергические нарушения.
- **Теория оси ГГН**. Ось ГГН широко изучалась при расстройствах настроения (глава 3). Наиболее сильная связь между гиперактивацией оси ГГН и биполярным расстройством, по-видимому,

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

наблюдается при смешанных состояниях и при биполярной депрессии, с менее убедительными доказательствами при классической мании [*Belvederi-Murri*, et al., 2016; *Goodwin, Jamison*, 1990; *Garlow, Musselman, Nemeroff*, 1999].

- **Теория белковых сигнальных сетей**. Считается, что по крайней мере два сигнальных пути вовлечены в биполярное расстройство: путь G-белка [*Cruceanu*, et al., 2018], обсуждаемый в главе 3, и путь протеинкиназы С (PKC) [*Saxena*, et al., 2017]. Существует больше доказательств в поддержку предполагаемой роли G-белков, чем PKC, но исследования, нацеленные на протеинкиназу С, расширяются. Эти системы сравнивают с "клеточными зубчатыми колесами" [*Manji*, 2001] в том смысле, что они функционируют так, чтобы интегрировать сложные биохимические входные и выходные процессы и регулировать механизмы обратной связи. Кроме того, эти системы могут играть роль в поддержании клеточной памяти и пластичности [*Bhalla, Iyengar*, 1999; *Weng, Bhalla, Iyengar*, 1999].
- **Теория кальциевых каналов.** Уже давно рассматривается идея, что аномалии кальциевой передачи сигналов играют роль в биполярном расстройстве, и это соотносится с данными о более высоких, чем обычно, уровнях внутриклеточного кальция у пациентов с биполярным расстройством [*Berridge*, 2014]. Однако точная природа того, что вызывает это увеличение, и как это может повлиять на биполярность, еще предстоит выяснить. Существуют неоднозначные доказательства того, что препараты, блокирующие кальциевые каналы, эффективны при лечении биполярного расстройства, что затрудняет окончательные интерпретации результатов. Исследования продолжаются, и в отношении нимодипина получены многообещающие результаты.
- **Нейроанатомические теории: сопротивляемость клеток**. Как и в исследованиях шизофрении, были предприняты усилия по изучению нейроанатомических аномалий при расстройствах настроения на основе причинно-следственного подхода, а также подхода, основанного на последствиях болезни. На сегодняшний день нейровизуализационные и патологоанатомические исследования дали достаточно положительных результатов, так что исследования в этой области, вероятно, будут

значительно расширяться [*Soares, Mann*, 1997; *Manji*, et al., 2000; *Frangou*, 2011]. Основные первоначальные данные указывают на уменьшение объема ЦНС и количества клеток, нейронов и/или глии при расстройствах настроения. Некоторые результаты относятся к большому депрессивному расстройству, а другие — к биполярным расстройствам. Неожиданным открытием этих исследований является идентификация цитопротекторного белка во фронтальной коре головного мозга. Это открытие вызвало интерес к определению механизма, с помощью которого литий и другие нормотимики повышают уровень этого белка (дальнейшее обсуждение см. в главе 18). Существование нейропротекторных белков открывает большие перспективы для дальнейшего понимания расстройств настроения и разработки эффективных методов лечения.

- **Теории влияния генетики и семейной истории**. Исследования семьи, близнецов и усыновленных детей подтверждают теорию о наследственной природе биполярного расстройства. Ранние датские исследования близнецов, проведенные Бертельсеном, получили поддержку в последующие годы, и общепринято считать, что степень конкордантности монозиготных близнецов составляет от 50 до 60% для биполярного расстройства [*Tsuang, Faraone*, 1990]. Несмотря на то что ассоциация факторов риска у родственников первой степени родства в 4–6 раз выше, чем в общей популяции, точный способ передачи еще предстоит определить. Исследования генетической связи сложны, и их трудно воспроизвести. Однако в различных исследованиях, проведенных за последнее десятилетие, были идентифицированы множественные хромосомы, которые могут иметь связь с биполярными расстройствами. В частности, хромосома 22 вовлечена как в биполярное расстройство, так и в шизофрению, что вызывает вопросы о том, насколько на самом деле различны эти два состояния [*Nurnberger*, *Foroud*, 2000; *Potash*, *DePaulo*, 2000; *Kelsoe*, et al., 2001].

Таким образом, считается, что нейробиология биполярных расстройств включает как функциональные, так и структурные аномалии на нескольких уровнях ЦНС. Молекулярные и клеточные изменения, нарушения систем и путей передачи сигналов, а также компенсаторные процессы — все это области, представляющие интерес

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

либо как независимые факторы, либо как элементы каскадного эффекта. Одним из наиболее убедительных доказательств в пользу биологической этиологии остается относительно хороший ответ пациентов с биполярными расстройствами на фармакотерапию и крайне слабый ответ на чисто психологические интервенции.

В отличие от биологических теорий, обсуждаемых в главе 7 и главах 9–12 этой книги, в настоящее время точные нейрохимические дисфункции при биполярных расстройствах четко не установлены. Наша цель — предоставить психотерапевтам фундаментальные знания, необходимые для ответа на вопросы ваших пациентов об их заболевании и назначенных лекарствах.

Лечение

Доказательства настолько убедительны, что биполярное расстройство в значительной степени является биологическим заболеванием, поэтому фармакологические интервенции являются основой лечения. Подробности лечения различными фармакологическими средствами обсуждаются в главе 18.

Хотя лекарственные препараты являются основным методом лечения биполярного расстройства, важно учитывать влияние препаратов в сочетании с другими формами лечения. Например, создание специальных условий для лечения, когда необходим режим стационара, будет наиболее эффективным вариантом после того, как первоначальный ответ на лечение создаст некоторую степень сотрудничества со стороны пациента и его понимания. Психотерапия, особенно когнитивные, поведенческие и психообразовательные подходы, эффективны для пациентов, стабилизированных с помощью лекарств. Групповая терапия, в которую могут входить члены семьи, часто сводится к принятию болезни, а также необходимости длительного медикаментозного лечения и включает рассмотрение побочных эффектов и последствий несоблюдения режима лечения. В случае резистентности к лекарствам или противопоказаний следует рассмотреть возможность ЭСТ.

КРАТКАЯ СПРАВКА

Когда нужно медикаментозное лечение

Событие	Симптомы
Настроение указывает на манию или гипоманию	Экспансивность, самоуверенность, эйфория, раздражительность, лабильное настроение
Настроение указывает на депрессию	Симптомы большого депрессивного расстройства (глава 7)
Настроение указывает на смешанное состояние	Маниакальные и депрессивные симптомы
Нарушение мыслительного процесса и суждения	Недостаток понимания, полет идей, идеи величия, поверхностное мышление, паранойя, заблуждения, галлюцинации
Поведение становится неуместным	Напряженная речь, психомоторная гиперактивность, снижение потребности во сне, гиперсексуальность или беспорядочные половые связи, растраты, азартные игры
Горе становится клинической депрессией	Раннее пробуждение утром, серьезная потеря веса, ангедония, возбуждение
Тяжелая депрессия имеет вегетативные симптомы	Нарушение сна, нарушение аппетита, утомляемость, снижение полового влечения, ажитация или задержка психомоторных реакций, ангедония
Тяжелая депрессия имеет атипичные симптомы	Выраженная утомляемость, гиперсомния, повышение аппетита и прибавка в весе, чувствительность к отказу, панические симптомы, реактивная дисфория
Дистимия проявляется стойкими симптомами	Низкий уровень энергия, ангедония
Повседневное функционирование заметно нарушено	
Присутствуют сильные суицидальные импульсы или признаки психоза	
Тяжелая депрессия или дистимия не поддаются лечению психотерапией	

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Тревожные расстройства

Тревожные расстройства охватывают широкую, разнородную группу психических проблем. Как и депрессии, тревожные расстройства имеют несколько этиологий. Некоторые из них явно связаны с биохимическими отклонениями, в то время как другие имеют психогенное происхождение. И методы лечения значительно различаются в зависимости от диагноза и предполагаемой основной патофизиологии. Тревожные расстройства часто ошибочно рассматриваются как легкие или неопасные расстройства. Однако недавние клинические и эпидемиологические исследования показывают, что тревожные расстройства довольно распространены — даже чаще, чем депрессия, — и наносят значительный вред как отдельным людям, так и обществу. Согласно современным представлениям, тревожные расстройства часто рассматриваются как серьезные хронические психические заболевания, которые могут приводить к другим психическим расстройствам и нарушениям физического состояния вообще. Особенно в тяжелых случаях, таких как паническое расстройство, при котором высок уровень самоубийств, уровень злоупотребления алкоголем достигает 30% и более, требуется неоправданно большое количество медицинской помощи, а уровень смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы выше среднего. Действительно, тревожные расстройства — это гораздо больше, чем просто неприятные ощущения, которые появляются и исчезают в момент стресса.

Дифференциальная диагностика

Прежде чем обозначить основные черты каждого тревожного расстройства, необходимо определить два важных для всех этих

состояний термина: *панические атаки* и *симптомы тревоги*. Панические атаки — это очень короткие, но чрезвычайно сильные всплески тревоги. Основные различия между панической атакой и более общими тревожными симптомами заключаются в отличиях начала, продолжительности и интенсивности (рис. 9.1). Панические атаки часто возникают "неожиданно"; т.е. они не обязательно вызваны стрессом. Однако панические атаки могут быть спровоцированы конкретными событиями или ситуациями, например попаданием в замкнутое пространство или в большое скопление людей. Панические атаки возникают внезапно, достигают полной интенсивности за 10 мин. или меньше, *чрезвычайно* сильны, продолжаются от 1 до 30 мин., а затем стихают. Пациенту кажется, что он действительно умрет или сойдет с ума, поскольку мы говорим не о беспокойстве, а о полномасштабной панике. Индивидуальная борьба с паникой может также иметь чувство дереализации — изменение восприятия внешнего мира до такой степени, что происходящее вокруг больше не кажется реальным.

Сравнение симптомов тревоги и панических атак

	Тревога	Паника
Начало	Может быть постепенным	Очень резкое, внезапное
Продолжительность	Значительная	От 1 до 30 мин.
Интенсивность	Слабая или средняя	Высокая
Влияние стрессоров	Общее	Почти нет

Рис. 9.1

Человек может продолжать нервничать или расстраиваться в течение нескольких часов, но сама паническая атака длится всего несколько минут. Если пациент говорит: "У меня была непрерывная паническая атака в течение последних 3 дней", — это значит, у него могут быть симптомы сильной тревоги, но не настоящая паническая атака. При тревожных расстройствах без панических атак симптомы тревоги могут быть очень неприятными, но гораздо менее интенсивными; они также могут быть продолжительными или генерализованными, т.е. присутствовать большую часть дня и продолжаться от нескольких дней до нескольких лет. Различие между тревогой

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

и паникой очень важно, когда дело доходит до постановки точного диагноза и выбора подходящего лечения. Симптомы тревоги следующие.

Симптомы тревоги

- Дрожь, тремор, тревожность, напряжение мышц.
- Одышка, ощущение удушья.
- Тахикардия (учащенное сердцебиение).
- Потливость, холодные руки и ноги.
- Легкая дезориентация и головокружение.
- Парестезии (покалывание в коже).
- Диарея, частое мочеиспускание или и то, и другое.
- Чувство нереальности происходящего (дереализация).
- Начальная бессонница (трудности с засыпанием).
- Нарушение внимания и концентрации.
- Нервозность, раздражительность или напряжение.

Пациенты, страдающие посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) и связанными расстройствами, острым стрессовым расстройством, часто действительно проявляют множество симптомов тревоги; однако тревога — это лишь один из аспектов посттравматического стрессового расстройства. Этот синдром также часто включает симптомы депрессии и реже — кратковременного психоза и диссоциации. Поэтому мы решили рассматривать ПТСР не здесь, а в отдельной главе (глава 12).

Можно выделить десять основных тревожных расстройств.

1. Генерализованное тревожное расстройство (ГТР).
2. Беспокойство, связанное с психологическим стрессом (расстройство адаптации с тревогой).
3. Специфические фобии.
4. Социофобия/социальное тревожное расстройство.
5. Агорафобия без паники.
6. Состояние тревоги из-за общего состояния здоровья.

7. Тревожное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ.
8. Симптомы тревоги, вторичные по отношению к первичному психическому расстройству.
9. "Невротическая" тревога.
10. Паническое расстройство.

Информация о тревоге

- Показатели распространенности на протяжении жизни тревожных расстройств: 25%.
- В Соединенных Штатах от тревожных расстройств страдают 37 млн человек ежегодно.
- Пациенты с паническим расстройством в 18 раз чаще совершают попытки самоубийства, чем представители контрольной группы.
- Частота тревожных расстройств у женщин по отношению к мужчинам: 2:1.
- По оценкам, только 30% пациентов с паническим расстройством получают специфическое лечение. Тем не менее лечение эффективно для 70–90% людей, страдающих таким заболеванием.
- До 60% людей с тревогой будут испытывать некоторые симптомы депрессии.
- Алкогольная и наркотическая зависимость в 3–9 раз выше у пациентов с паническим расстройством.

Генерализованное тревожное расстройство

Генерализованное тревожное расстройство характеризуется хронической тревожностью низкого уровня (без панических атак). У пациентов с этим заболеванием может не быть специфических факторов стресса. В целом вся жизнь для них является стрессом. Они склонны беспокоиться о работе, отношениях, финансах, личном здоровье и здоровье близких, детей и так далее. Такие люди часто бывают возбужденными, и их называют *хронически беспокойными,* или *"тревожными" людьми.*

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Беспокойство, связанное с острыми психологическими стрессорами

При таких расстройствах симптомы тревоги не проявляются до появления факторов стресса; доклинически человек функционировал нормально. Симптомы возникают после острого жизненного стресса. Это состояние часто называют *расстройством адаптации*, или *стрессовой реакцией*.

Специфические фобии

Эти фобии связаны со страхом перед определенными объектами или ситуациями (боязнь собак, высоты, авиаперелетов и т.п.). Другие частые специфические фобии включают кровь, иглы и грозу. Беспокойство проявляется только в фобической ситуации. Тревога, связанная с определенной фобией, — это больше, чем чувство дискомфорта при столкновении с объектом или ситуацией, которых боятся, она зачастую включает полное избегание триггера. Например, мать, которая отказывается вести своего ребенка в зоопарк, потому что боится пройти мимо вольера со змеями.

Социофобия/социальное тревожное расстройство

Социофобия включает в себя серьезные симптомы тревоги, которые возникают только тогда, когда человек находится в социальной или связанной с взаимодействием с другими людьми ситуации, например выступает перед группой людей, участвует в общественном мероприятии или приглашает кого-то на свидание. Человек часто боится, что за ним будут наблюдать, его будут осуждать или критиковать другие. Чувство дискомфорта при выступлении перед толпой типично; полное избегание выступлений перед другими ценой потери продвижения по службе или провала урока в школе — нетипично.

Агорафобия без паники

Это расстройство характеризуется сильным страхом оказаться в ситуациях или местах, побег из которых может быть

затруднительным или невозможным. Как и при других фобиях, тревога сопровождается сильной тенденцией избегать пребывания в местах, по отношению к которым присутствует страх. Агорафобия обычно развивается в ходе панического расстройства, но при агорафобии без паники в анамнезе нет полномасштабных спонтанных панических атак (см. "Паническое расстройство" ниже). Переживания тревоги всегда связаны либо с входом в опасное место или ситуацию, например с посещением переполненного магазина, либо с ожиданием такого события.

Состояние тревоги, вызванное физиологическими заболеваниями, употреблением или злоупотреблением психоактивными веществами либо другим психическим расстройством

При этих расстройствах симптомы тревоги вторичны по отношению к другой этиологии. Например, у человека могут развиться симптомы тревоги или паники после появления пролапса митрального клапана, фибрилляции предсердий или гипертиреоза.

Невротическая тревога

Невротическая тревога возникает, когда человек сталкивается с серьезными эмоциональными проблемами или конфликтами, но удерживает жесткую защиту от осознания этих внутренних проблем. Другими словами, конфликты неосознаваемы, и то, что мы видим на внешнем уровне, является симптомами тревоги — часто "генерализованными", а *иногда* и в форме периодических панических атак. Другая версия невротической тревоги наблюдается у людей, которых мучают более сознательные конфликты. Часто такие конфликты принимают форму избегающего поведения, например когда человек очень хочет что-то сделать, но беспокоится о том, чтобы обидеть других или нарушить определенные внутренние правила, которые он считает, что "должен" выполнять. Человек чувствует себя внутренне разорванным и часто испытывает чувство общей тревоги. Невротическая тревога не является официальным диагнозом.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

а представляет собой, скорее, набор симптомов, охватывающих множественные тревожные расстройства. Это также связано со стилем межличностного общения человека, его личностными качествами и способностями решать проблемы.

Паническое расстройство

Паническое расстройство характеризуется повторяющимися интенсивными паническими атаками. Часто эти атаки кажутся спонтанными, а не спровоцированными определенными факторами стресса. По мере прогрессирования расстройства у большинства пациентов начинает развиваться значительная предвосхищающая тревога (довольно продолжительная генерализованная тревога от легкой до умеренной степени, когда люди начинают беспокоиться о том, когда произойдет следующий приступ) и фобии (особенно распространена агорафобия). Со временем часто развивается злоупотребление алкоголем и депрессия.

Поскольку этиология и лечение этих тревожных синдромов значительно различаются, каждый из них обсуждается отдельно ниже, с более подробной информацией о расстройствах, которые, как считается, имеют более сильную биологическую основу.

Этиология

На протяжении десятилетий психоаналитическая теория невроза опиралась на фундаментальные представления Фрейда о психогенном происхождении тревоги. Считалось, что большинство невротических расстройств возникают из-за бессознательного восприятия опасности: реальная тревога (опасность в окружающей среде), моральная тревога (опасность со стороны супер-эго) и тревога идентификации (опасность на уровне инстинктов). Такие бессознательные суждения о потенциальной опасности включают "сигнальную тревогу" и инициируют защитные операции. Когда защита не срабатывает, пациенты испытывают симптомы тревоги.

Другие доминирующие психологические взгляды на тревогу были предложены когнитивными теоретиками, такими как Бек [*Beck*, 1976] и другие специалисты [*Behar*, *DiMarco*, *Hekler*, *Mohlman*, *Staples*, 2009]. Когнитивная модель предполагает, что тревога возникает, когда люди

переоценивают опасность в определенных ситуациях или недооценивают свои способности справляться с трудностями. Восприятие опасности и потеря контроля могут спровоцировать реакцию "бей или беги" даже в неопасных обстоятельствах. У тревожных людей их восприятие реальности искажено так, что возникает множество неправильных представлений и "ложных тревог".

Эти психологические теории вовсе не являются несовместимыми с биологическими, хотя они были разработаны до того, как физиология тревоги была хорошо изучена.

Биологические теории

Давайте теперь исследуем теории биологической этиологии. "Защита" в нервной системе людей и многих животных — это сложная сеть нервных путей, структур мозга и желез, которые отвечают за вызов реакции "бей или беги". Этот ответ запускает многоуровневую нейрохимическую и гормональную реакцию, предназначенную для мобилизации тела и разума в момент потенциальной опасности. Несущественные физиологические процессы (такие как пищеварение и размножение) останавливаются, а энергия направляется на те функции организма, которые отвечают за быстрые реакции. Нервная система также переходит в состояние повышенной активности и бдительности. Все эти изменения, которые происходят моментально и автоматически, развились в процессе эволюции для обеспечения выживания, когда человек или животное сталкиваются с реально опасной ситуацией. Таким образом, по сути, биологические механизмы и процессы, лежащие в основе реакции "бей или беги", являются необходимыми и адаптивными. Когда эти физиологические процессы происходят в отсутствие реальной угрозы, они становятся проблематичными для человека с тревожностью.

Основные компоненты механизма "бей или беги" схематически изображены на рис. 9.2 и 9.3. Поскольку стрессовые события воспринимаются на уровне коры головного мозга, а также грубо обрабатываются на подкорковом уровне (миндалевидное тело), активируются нижние области мозга. В некотором смысле лимбическая система приводится в состояние готовности. Если восприятие определенного момента дает сигнал, что существует неминуемая опасность, вспышка возбуждения исходит от скопления тел нервных клеток

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

в стволе мозга, называемого *голубым пятном* (LC). Также LC иногда называют *надпочечником мозга*. Нервные клетки LC, которые проецируются в лимбическую систему, опосредуются нейротрансмиттером норадреналином. Это приводит к мгновенному повышению бдительности.

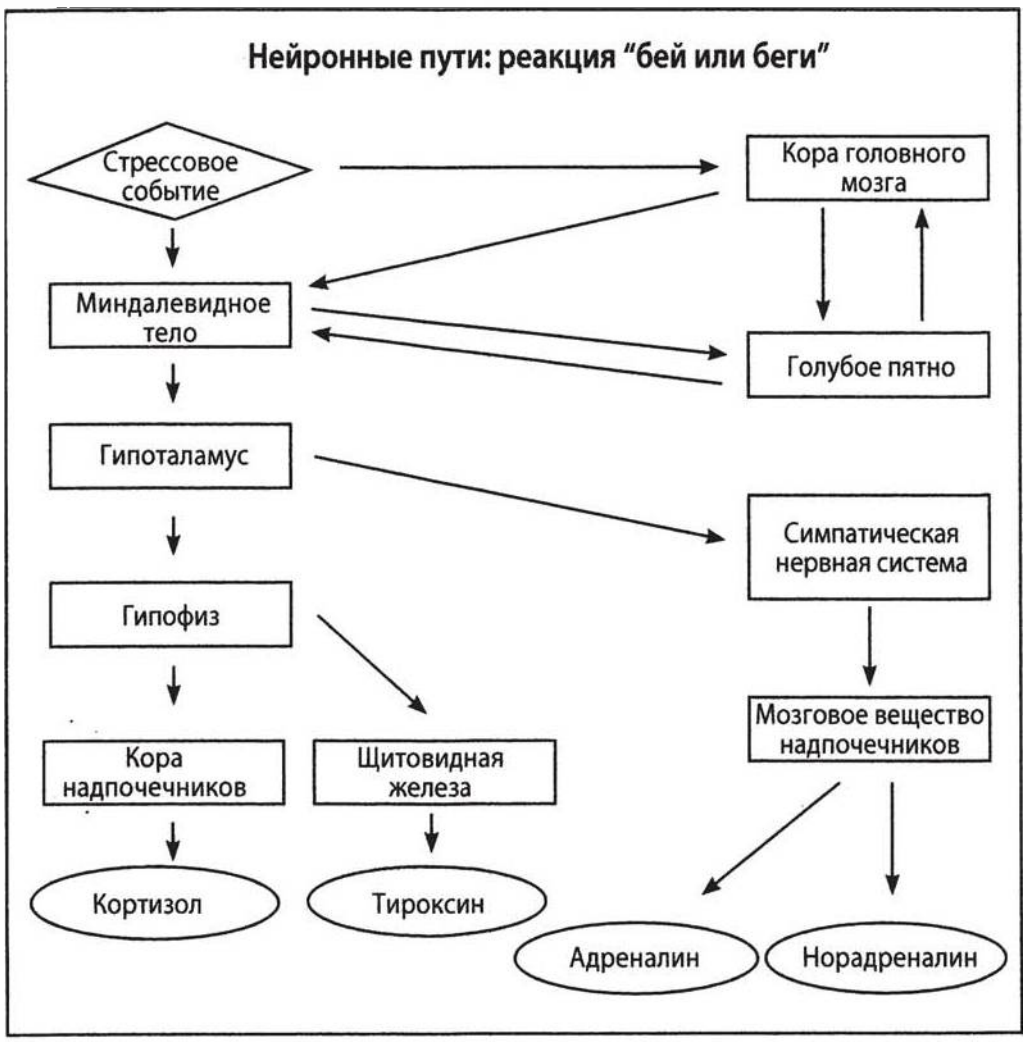


Рис. 9.2

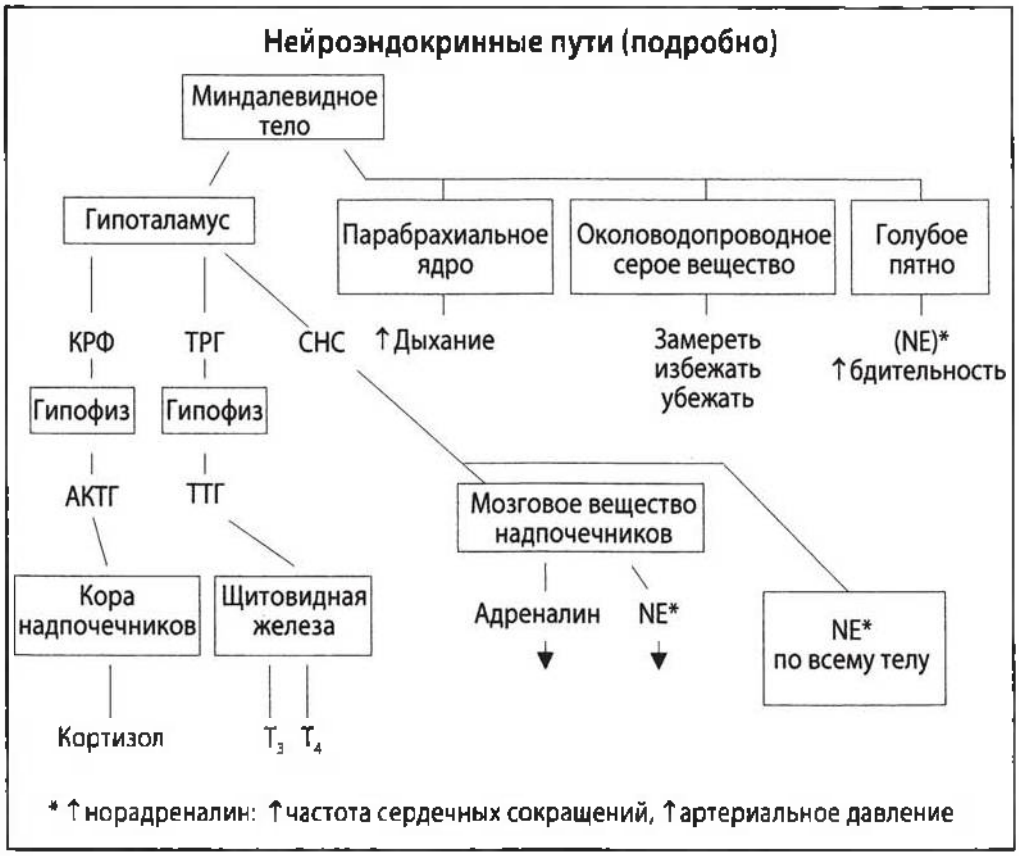


Рис. 9.3

Лимбическая система и соединяющийся с ней гипоталамус переходят в режим интенсивной работы, затем через гипофиз (и другие связанные эндокринные железы) и симпатическую нервную систему в организм выделяется множество гормонов стресса. Тогда мозг и тело готовы действовать.

Также важно обсудить еще одну особенность нервной системы, которая играет роль в возникновении тревоги. На поверхности большинства нервных клеток головного мозга (включая клетки LC) находятся крошечные поры, называемые *хлоридными каналами* (рис. 9.4). Ионы хлорида, несущие небольшой отрицательный заряд, в большом количестве присутствуют в жидкости, окружающей нервные клетки. Хлоридный канал может быть активирован (открыт) при стимуляции естественно присутствующей нейрохимической гамма-аминомасляной кислотой, сокращенно ГАМК (рис. 9.4, п. 2).

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Когда ворота открываются, ионы хлора втягиваются внутрь. Когда нервная клетка насыщается ионами с отрицательным зарядом, ее электрические характеристики изменяются, что приводит к снижению возбудимости (она становится гиперполяризованной). Это работает как своего рода биологический тормозной механизм, служащий для ослабления "лимбической активности" и успокоения общего возбуждения мозга. Молекулы бензодиазепина (вещества, содержащегося в противотревожных препаратах) также связываются с хлоридными каналами, дополнительно усиливая приток отрицательных ионов и, таким образом, вызывая повсеместное успокоение во многих областях мозга (рис. 9.4, п. 3).

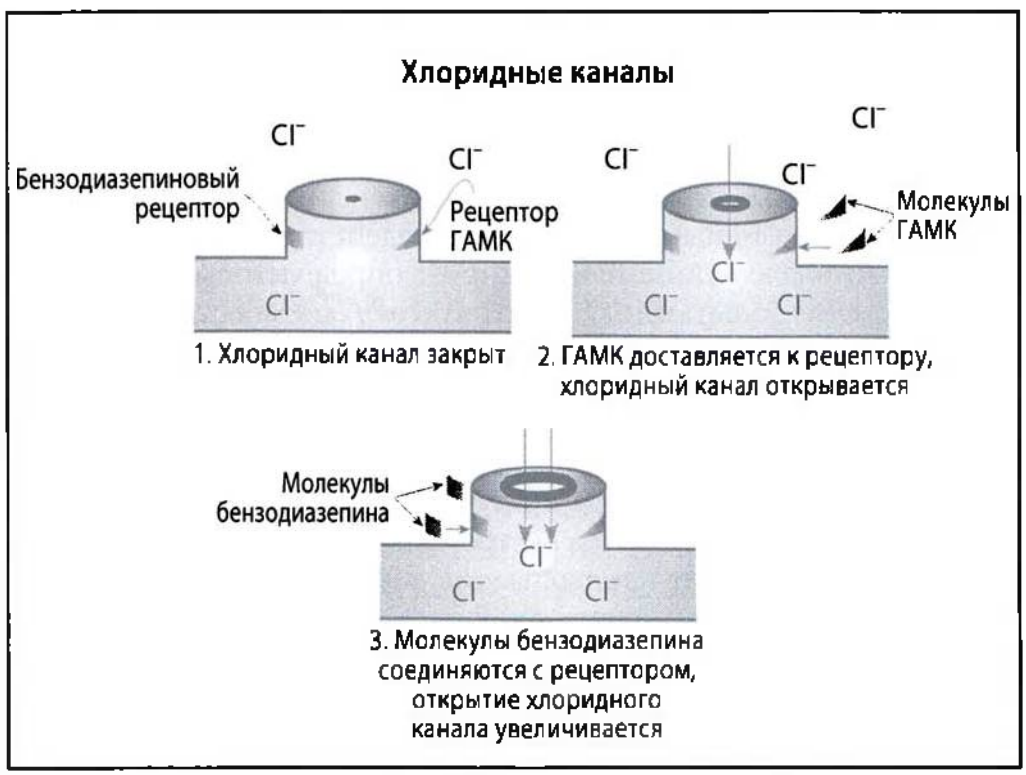


Рис. 9.4

Эта модель дает представление о механизме действия противотревожных препаратов. Понимание этой схемы также привело к разработке теории, которая может объяснить некоторые тревожные расстройства. Поскольку в хлоридном канале есть рецептор, который реагирует на молекулы бензодиазепина, существует предположение,

что в ЦНС может находиться эндогенное подобное бензодиазепину химическое вещество. Однако на сегодняшний день такое химическое вещество еще не идентифицировано (хотя некоторые исследователи полагают, что этим химическим веществом может быть аденозин). Однако, если эта теория верна, она может дать объяснение тому, почему некоторые люди способны быть более возбужденными по темпераменту и менее способны сохранять спокойствие в стрессовые моменты, а также почему другие переживают хроническую генерализованную тревогу. Такие люди *могут* страдать от дефицита этого еще не идентифицированного эндогенного нейрохимического вещества.

Возбудимость в голубом пятне (LC) также опосредуется серотонином (в этой области мозга рецепторы серотонина являются тормозящими). Таким образом, любое количество факторов, которые приводят к глобальному снижению серотонина, может повлиять на LC (т.е. голубое пятно может стать расторможенным и, следовательно, более чувствительным к активации).

Приобретенные страхи, по-видимому, в первую очередь опосредуются миндалевидным телом. После воздействия очень пугающих событий миндалевидное тело кодирует определенные стимулирующие элементы опыта. Было доказано, что такие воспоминания неизгладимы и устойчивы к забыванию. После того как эта структура мозга запечатлена в цепях памяти миндалевидного тела, развивается своего рода стойкая гиперчувствительность к активации аналогичными стимулами. Одним из результатов является то, что повторное воздействие подобного провоцирующего тревогу события может привести к значительной или экстремальной реактивности. Кроме того, часто происходит генерализация, так что неопасные стимулы, которые чем-то напоминают исходное стрессовое событие, могут легко спровоцировать сильные тревожные реакции, например травмированный ветеран боевых действий теперь испытывает сильные приступы беспокойства, когда слышит, что над ним летит вертолет. Есть предположение, что серотонин также играет роль в торможении клеточной реактивности в миндалевидном теле (и серотонинергические антидепрессанты теперь считаются препаратами первой линии для лечения многих тревожных расстройств).

Нейробиологическая структура и функционирование, лежащие в основе нормальной тревоги в результате сепарации у молодых млекопитающих, также играют роль в состояниях интенсивной тревоги во взрослой жизни; особенно это касается панического

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

расстройства. Часто за 6–12 месяцев до появления панического расстройства люди испытывали значительную потерю в отношениях. Это вызывает предположение, что такие переживания могут повторно сенсибилизировать те нейронные цепи, которые когда-то играли роль в нормальной тревоге при сепарации.

Наконец, исследования влияния жестокого обращения с детьми и пренебрежения ими в раннем возрасте показывают, что такой опыт может навсегда изменить ось ГГН и, таким образом, создать основу для хронической уязвимости к тревоге [*Nemeroff*, 1997; *Faravelli*, et al., 2012].

Обратите внимание: биологические теории, касающиеся обсессивно-компульсивного и посттравматического стрессового расстройства, обсуждаются в отдельных главах (10 и 12 соответственно), там более конкретно рассматриваются эти расстройства.

Имея в виду указанные биологические модели, давайте приступим к рассмотрению конкретных тревожных расстройств, многие из которых представляют собой определенный тип сбоя в адаптивной физиологической системе.

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) и тревога, связанная с острым стрессом

При ГТР человек почти постоянно прогнозирует, предвосхищает или воображает "опасные" (неприятные) события. Лимбическая система находится в постоянном состоянии готовности — на страже множества "что, если". Поскольку в повседневной жизни пациенты с ГТР редко сталкиваются с серьезными травматическими или опасными для жизни событиями, уровень активации не достигает порога интенсивности полномасштабной реакции "бей или беги". Результат — не выраженное, но хроническое состояние тревоги.

ГТР, в первую очередь, считается психогенным расстройством. Однако есть некоторые предположения, что по крайней мере некоторые пациенты с ГТР могут страдать от биологически опосредованной дисфункции. Одна из гипотез упомянута выше: дефицит нейрохимических веществ. Другая модель появилась совсем недавно. Исследования показали, что лечение агонистами серотонина, такими как буспирон и антидепрессанты 5-НТ (СИОЗС и СИОЗСН), облегчает состояние "что, если" (беспокойство) у пациентов с ГТР. Однако механизм действия и лежащая в основе патофизиология пока не совсем понятны.

При тревожных расстройствах, вызванных стрессом, реальные психологические факторы стресса вызывают другую версию постоянной лимбической активности. А после сильного стресса у таких пациентов нередко могут возникать *периодические* полномасштабные панические атаки. Эти расстройства возникают в ответ на опасные для жизни факторы стресса (стихийные бедствия, боевые действия, нападения, автомобильные аварии) и в ответ на множество факторов эмоционального стресса (потеря работы, серьезная болезнь родственника, расставание в браке). Во многих случаях симптомы тревоги можно рассматривать как нормальные реакции; т.е. они не патологические. Однако симптомы могут быть достаточно серьезными и требовать лечения.

При ГТР и тревоге, связанной со стрессом, по всей вероятности, базовая нейробиология не испытывает серьезных аномалий. Напротив, реальные или воображаемые стрессы вызывают психологические реакции, которые, конечно, в итоге являются биологически опосредованными.

Специфические фобии

Считается, что фобии, такие как страх перед змеями, замкнутого пространства, высоты и подобные, связаны либо со страхами, соответствующими возрасту (страхи, которые исчезают по мере взросления), либо с условными реакциями. Существует мало доказательств того, что эти расстройства вызваны биологической дисфункцией. Хотя психотропные препараты могут уменьшить беспокойство, связанное с определенными фобиями, фармакотерапия, как правило, не требуется. Специфические фобии очень хорошо поддаются лечению методами поведенческой психотерапии, такими как экспозиционная терапия и систематическая десенсибилизация.

Социофобия

На формирование социальной фобии, безусловно, влияет опыт развития и другой жизненный опыт (например, качество ранних привязанностей, развитие соответствующих социальных навыков и адекватный опыт взаимодействия с другими людьми). В то же время есть довольно убедительные доказательства того, что социофобия (и распространенное связанное состояние — избегающий тип личности) могут иметь биологически обусловленные причины расстройства.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Исследования на животных показали, что, когда детенышей разлучают с родителями, они обычно входят в состояние сильного возбуждения и беспокойства, часто производя своеобразную форму голосового сигнала о бедствии. Очевидно, это также относится и к младенцам. Сепарационные дистрессы, по-видимому, вызывают чрезвычайно высокий уровень нейрональной активности в голубом пятне (LC). Одна из гипотез гласит, что эта область мозга, помимо ее роли во включении реакции "бей или беги", может быть ключевой структурой мозга, предназначенной для запуска возбуждения и дистресса у младенцев, разлученных с родителями. Предположительно, по мере психологического развития и неврологического созревания порог активности LC постепенно повышается. С точки зрения поведения мы видим повышение способности переносить разлуку по мере взросления у детей и молодых животных.

При чем же здесь социофобия? Согласно одной из точек зрения, страх, лежащий в основе многих типов социофобии, заключается в том, что человек испытывает смущение, унижение и в итоге отвержение, что равносильно сепарации. Этот страх быть отвергнутым также наблюдается у людей с избегающим типом личности, у так называемых *истероидно-дисфорических людей* и у многих, страдающих пограничным расстройством личности. Животные, получавшие антидепрессанты или ингибиторы МАО (препараты, снижающие возбуждение в LC), демонстрируют заметно меньшее беспокойство в ситуациях сепарационного дистресса. А за последнее десятилетие клинические испытания антидепрессантов и ингибиторов МАО показали улучшение среди широких групп пациентов с социофобией и чувствительностью к отвержению [*Canton, Scott, Glue*, 2012]. Теория утверждает, что у таких пациентов может быть хронически снижен порог возбуждения на уровне LC, что объясняет их исключительную чувствительность к унижению, разделению и отвержению.

Агорафобия без паники

Тревога, связанная с этим расстройством, возникает только в момент, когда пациент попадает в опасные ситуации (например, может оказаться в переполненном магазине) или в момент перед входом в фобическую ситуацию (ожидание тревоги). Хотя такие переживания тревоги в итоге действительно связаны с активацией лимбической системы, основное расстройство воспринимается как в значительной степени психогенное, обусловленное реакцией страха. Лекарства

иногда используются для лечения агорафобии без паники; однако считается, что это расстройство не имеет биологической основы как базовой. Как и в случае со специфическими фобиями, при агорафобии эффективны различные поведенческие и когнитивные методы лечения.

Симптомы тревоги, вызванные другими заболеваниями

Определенные системные заболевания и первичные неврологические расстройства могут нарушать регуляцию нейротрансмиттеров ЦНС и вызывать симптомы тревоги или способствовать их появлению (рис. 9.5). Обратите внимание, что большинство тревожных симптомов, связанных с этими заболеваниями, проявляются в форме генерализованной тревоги, хотя также могут возникать панические атаки.

Физиологические состояния, связанные с тревогой

- Алкоголизм
- Аритмия сердца
- Бред*
- Болезнь Кушинга
- Болезнь Меньера (ранние стадии)
- Гипертиреоз
- Гипогликемия
- Дегенеративное заболевание ЦНС
- Заболевание паращитовидных желез
- Коронарная недостаточность
- Легочная эмболия
- Опухоль надпочечников
- Постконтузионный синдром
- Предменструальный синдром
- Пролапс митрального клапана**
- Стенокардия
- Серьезные судороги

* Бред может возникать в результате многих токсических и метаболических состояний и часто вызывает тревогу и возбуждение.

** Пролапс митрального клапана, вероятно, не вызывает тревоги, но было обнаружено, что ПМК и тревожные расстройства могут присутствовать одновременно. Это может быть связано с неким общим генетическим фактором.

Рис. 9.5

Тревожные расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ

Распространенная причина тревожных симптомов связана с употреблением психоактивных веществ или злоупотреблением ими (рис. 9.6). Проблема с коморбидной тревогой и злоупотреблением

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

психоактивными веществами — это пресловутая дилемма "курица или яйцо". Действительно, тревога может быть результатом хронического употребления алкоголя и/или наркотиков. Однако многие люди начинают употреблять психоактивные вещества, чтобы уменьшить ранее существовавшее беспокойство. Часто необходимо лечить оба состояния одновременно, поскольку лечение только одного лишь незначительно улучшит качество жизни человека.

Вещества, способные вызвать тревогу

- Амфетамины
- Депрессанты ЦНС (синдром отмены)
- Кокаин
- Кофеин
- Лекарства от астмы (некоторые)
- Подавители аппетита
- Противоотечные средства для носа
- Стероиды

Рис. 9.6

Состояния тревоги, вторичные по отношению к первичным психическим расстройствам

Конечно, симптомы тревоги наблюдаются при очень широком спектре психических расстройств, включая шизофрению, манию, посттравматическое стрессовое расстройство, ажитированные депрессии и тяжелые расстройства личности. Важно помнить, что состояния тревоги не обязательно указывают на диагноз тревожного *расстройства*. Однако почти всегда без исключения, когда тревога связана с другим психическим расстройством, лечение психотропными препаратами направлено на терапию этого первичного расстройства (см. описание этиологии и лечения в соответствующих главах).

Невротическая тревога

Хотя термин "невроз" вышел из употребления в некоторых профессиональных кругах, это понятие все же имеет свои достоинства. В данном случае подразумевается, что невротическая тревога — это состояние, при котором очевидны явные симптомы тревоги, но основная проблема в итоге может быть связана с бессознательными конфликтами или неосознаваемыми внутренними эмоциональными проблемами. Типичный пример этого иллюстрируется случаем 18.

Случай 18

Робу С. 42 года, он недавно потерял жену из-за рака груди. На эмоциональном уровне он держит все переживания внутри и блокирует свое горе. Но чрезмерное сдерживание его внутреннего чувства потери стало причиной напряженной, сложной адаптации. Роб чувствует не слишком тяжелую грусть, но его сердце колотится, он испытывает головные боли напряжения, и у него началась бессонница. Его проблема — не в сбое работы нейронов, а в чрезмерной психологической защите, и решение следует искать не в препаратах, а, скорее, в процессе проработки скорби Роба (возможно, в контексте психотерапии). Если предположить биологическую этиологию и попытаться избавиться от симптомов тревоги с помощью медикаментозных методов, это только увеличит дистанцию между его сознательной частью и внутренними болезненными эмоциональными проблемами.

Как упоминалось ранее, некоторые невротические конфликты, вызывающие тревогу, также могут быть пережиты на сознательном уровне. Но, опять же, их лучше рассматривать как психогенные, а не как биологически укоренившиеся проблемы.

Паническое расстройство

Биологические факторы, которые создают основу для возникновения панического расстройства, могут проявляться спонтанно (быть действительно эндогенными) или приводиться в движение сильными жизненными стрессорами, как отмечалось ранее. Биохимические факторы, вероятно, изменяют клеточные функции в LC, снижая порог возбуждения для этих нейронов.

Паническое расстройство начинается с появления полномасштабных панических атак, многие подобные эпизоды (как упоминалось ранее) возникают "неожиданно" в ситуациях при низком уровне стресса или без него. Некоторые люди с паническим расстройством страдают от относительно нечастых приступов (несколько раз в месяц); в более тяжелых случаях приступы могут происходить несколько раз в день, а часто даже во время сна. *Норадренергическая гипотеза* утверждает, что интенсивные повторяющиеся панические атаки вызваны гиперчувствительными нейронами в LC или дисфункцией естественного тормозного механизма в нервных клетках LC или и тем, и другим (рис. 9.7).

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Рис. 9.7

Аксон нервной клетки на рис. 9.7 сталкивается с самим собой и высвобождает свой нейротрансмиттер норадреналин (отсюда и термин *норадренергическая гипотеза*). Нейротрансмиттер обычно стимулирует ингибирующие рецепторы в теле клетки, снижая возбудимость. Однако при паническом расстройстве считается, что ингибирующие альфа-2-адренорецепторы ("тормоза") дисфункциональны (в состоянии пониженной чувствительности). После стимуляции LC-клетка продолжает подавать предупреждающие сигналы в лимбическую систему, поскольку нет сдерживания обычным тормозным механизмом. Предполагается, что антипанические препараты (особенно антидепрессанты) оказывают свое действие за счет нормализации работы рецепторов, тормозящих LC (главы 17 и 19).

Другие молекулы, которые также оказывают ингибирующее действие на нейроны LC, включают серотонин, ГАМК, аденозин и опиаты. Это помогает объяснить, почему СИОЗС часто полезны при лечении панического расстройства и как некоторые малые транквилизаторы могут уменьшить симптомы паники (например, алпразолам, лоразепам и клоназепам вместе с ГАМК активируют хлоридные каналы). Хотя опиаты не одобрены или не показаны для лечения тревожных расстройств, многие наркоманы могут использовать опиаты, чтобы уменьшить симптомы тревоги. Кофеин блокирует аденозиновые рецепторы, что также снижает эффект торможения.

Лечение

Генерализованное тревожное расстройство

Для многих пациентов предпочтительным методом лечения является психологический подход. Эти методы включают управление стрессом, когнитивно-поведенческую терапию на основе экспозиций, обучение расслаблению, медитации и психотерапию. Кроме того, для здоровых пациентов с ГТР, которые не испытывают сопутствующих панических атак, очень полезна программа регулярных аэробных упражнений.

Когда показан прием препаратов, у клинициста есть 4 варианта.

- Бензодиазепины (класс препаратов, часто называемых *малыми транквилизаторами* или *противотревожными средствами*) можно использовать в тяжелых случаях ГТР. Однако использование бензодиазепинов для лечения ГТР остается предметом значительных разногласий. Большое беспокойство вызывает возможное злоупотребление бензодиазепинами и зависимость от них. Конечно, у людей, которые постоянно принимают бензодиазепины, развивается физиологическая зависимость от этих лекарств. Тем не менее озабоченность СМИ и врачей, возможно, преувеличена. Подавляющее большинство пациентов с хронической тревогой не злоупотребляют этими препаратами и не становятся зависимыми от них, а также редко требуют постепенного увеличения доз. Фактически люди, которые действительно представляют значительный риск

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

злоупотребления, — это пациенты, в личном или семейном анамнезе имеющие употребление алкоголя или других психоактивных веществ. Таким людям бензодиазепины не подходят (рекомендации и предостережения относительно лечения приведены в главах 14 и 19).

- Атипичное противотревожное средство буспирон с некоторым успехом применялось среди пациентов с ГТР. Этот препарат предлагает преимущества снижения руминации и тревоги, но без осложнений от седативного эффекта и потенциальной лекарственной зависимости, наблюдаемых при применении бензодиазепинов. Буспирон не вызывает привыкания и, таким образом, является хорошим вариантом лечения пациентов с ГТР с риском злоупотребления психоактивными веществами.
- И трициклические, и серотонинергические антидепрессанты (СИОЗС и СИОЗСН) все чаще используются для лечения пациентов с хронической тревогой (см. главу 17 для получения информации о лечении антидепрессантами СИОЗС и СИОЗСН).
- Противосудорожный препарат габапентин, который в основном используется для лечения тревоги при биполярном расстройстве, не вызывает привыкания. В Великобритании препарат "Лирика" одобрен для лечения ГТР.

Тревога, связанная с острым стрессом

Опять же, большинству людей психологические методы лучше всего подходят для лечения реакций на острый стресс. Однако лекарства от тревоги могут быть важным дополнением к лечению, особенно когда пациент испытывает сильную ажитацию или бессонницу. Классической формой бессонницы, связанной с тревогой, является так называемая начальная бессонница (трудности с засыпанием). Пробуждения в течение сна или раннее пробуждение утром должны быть сигналом для клинициста о диагнозе "депрессия". Лекарства, используемые для лечения тревоги в дневное время, включают весь спектр бензодиазепинов, а во время сна — так называемые *седативные снотворные средства* (глава 19). Обычно медикаментозное лечение острого стресса является краткосрочным (от 1 до 4 недель) в сочетании с кризисной интервенцией и другими психологическими методами лечения.

Социофобия и специфические фобии

Специфические фобии обычно не лечатся психотропными препаратами. Социофобия часто хорошо поддается воздействию с помощью когнитивно-поведенческой терапии. Когда применяются лекарства, у клинициста есть две основные альтернативы: для эпизодического использования — например, для уменьшения беспокойства, связанного с публичными выступлениями, — бета-блокатор пропранолол показал себя достаточно эффективным. Этот препарат мало влияет на когнитивные аспекты тревоги (беспокойство), но эффективно снижает многие физиологические симптомы, такие как учащенное сердцебиение. Пациенты с тревогой, принимающие пропранолол, получают лекарство только перед стрессовым событием, выпивая от 10 до 80 мг примерно часом ранее. Более распространенные формы социофобии (и избегающего расстройства личности) можно лечить с помощью ингибиторов МАО, СИОЗС или СИОЗСН (глава 17) в дополнение к психотерапии и обучению социальным навыкам.

Агорафобия без паники

Предпочтительный метод лечения этого расстройства включает психотерапию, обучение расслаблению и поведенческую терапию (ступенчатую экспозицию с ситуациями, вызывающими страх). Такие подходы имеют солидный послужной список эффективности, и медикаментозное лечение в качестве единственной терапии обычно неэффективно. Однако пациенты часто получают лечение психотропными препаратами на ранней стадии лечения с постепенным введением экспозиций. Слабые транквилизаторы (бензодиазепины) и бета-адреноблокаторы (например, пропранолол) могут использоваться для некоторого снижения уровня тревоги, поскольку пациент начинает постепенно возвращаться в провоцирующие ее ситуации. По мере того как пациент начинает испытывать успех и чувство уверенности, лекарства можно постепенно отменять.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Состояния тревоги, вызванные другим заболеванием, злоупотреблением психоактивными веществами или первичным психическим расстройством

Эти симптомы обычно не лечатся напрямую психотропными препаратами. Скорее, лечат первичное заболевание или пациента направляют для лечения проблемы химической зависимости (см. главу 14). Психотропные препараты применяются лишь в течение коротких периодов времени. Основным вариантом являются бензодиазепины (хотя их следует использовать с особой осторожностью у пациентов с расстройствами, связанными со злоупотреблением психоактивными веществами).

Как отмечалось ранее, когда диагностируется первичное психическое расстройство, обычно медикаментозное лечение направлено на основное заболевание. Например, нейролептики применяются при шизофрении, антидепрессанты — при депрессии, которая сопровождается беспокойством и психомоторным возбуждением.

Невротическая тревога (тревога от внутренних конфликтов)

При невротической тревоге медикаментозное лечение обычно противопоказано, поскольку уменьшение явных симптомов беспокойства может еще больше блокировать осознание основных эмоциональных конфликтов. Но есть несколько исключений.

- Если у пациента недостаточно сильное "я", чтобы выносить "раскрывающие" психологические методы.
- Если пациент психологически недостаточно развит или имеет низкий уровень когнитивных функций.
- Если клиницист должен работать с клиентом, имеющим интенсивные симптомы, в рамках очень короткой терапии.
- При проявлении тревоги симптомы ярко выражены. В таких случаях кратковременное лечение бензодиазепинами может помочь уменьшить страдания, восстановить повседневную жизнь и помочь пациенту стабилизироваться. Гидроксизин, распространенный антигистаминный препарат, также может использоваться

для помощи при невротической тревоге (и других форм тревоги, в зависимости от клинической картины и истории болезни пациента). Гидроксизин снижает беспокойство вскоре после приема; однако у него есть несколько ограничений, включая необходимость частого дозирования и значительное седативное действие.

Паническое расстройство

Паническое расстройство — это тревожное расстройство, при котором медикаментозное лечение играет наиболее важную роль. Это часто опасное заболевание легко поддается лечению комбинацией лекарственных средств и психологических методов. Полезно сосредоточить внимание на четырех отдельных аспектах этого расстройства, каждый из которых требует целенаправленного лечения.

- Панические атаки.
- Предвосхищающая тревога.
- Фобии.
- Сопутствующие признаки: злоупотребление алкоголем, депрессия.

Панические атаки должны быть либо устранены, либо значительно уменьшены на начальном этапе лечения. Некоторые поведенческие и когнитивные методы были разработаны для уменьшения панических атак, хотя лекарства в таком случае действуют быстрее, и их высокая эффективность и безопасность подтверждены исследованиями. Лекарственные препараты при паническом расстройстве делятся на три группы (см. главы 17 и 19 для получения дополнительной информации об этих типах лекарств).

- Высокоэффективные бензодиазепины, такие как алпразолам, клоназепам и лоразепам.
- Антидепрессанты (трициклические препараты, СИОЗСН и СИОЗС)[1].
- Ингибиторы МАО.

[1]На сегодняшний день доказано, что все антидепрессанты уменьшают симптомы паники, за исключением бупропиона. Этот антидепрессант может время от времени обострять панические атаки, поэтому его следует использовать с осторожностью.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Первая цель лечения — остановить или уменьшить панические атаки. Однако, даже если это удается, предвосхищающая тревога и фобии могут не утихать, а часто и усиливаются. Таким образом, вторым этапом является снижение тревожного ожидания и избегания фобий с помощью поведенческих методов, особенно ступенчатого введения экспозиций и десенсибилизации. Эти методы очень эффективны, но только после того, как реализовано хорошее сдерживание панических симптомов.

Часто, особенно в хронических случаях, вместе с первичными паническими симптомами развиваются большое депрессивное расстройство и злоупотребление/зависимость от психоактивных веществ или и то, и другое. В этом случае становится необходимым соответствующее лечение антидепрессантами и/или участие в программе лечения алкоголизма или программе лечения химической зависимости.

Наконец, когда исчезают первичные симптомы тревоги или паники, многие пациенты с паническим расстройством часто выбирают более традиционную психотерапию. Как упоминалось ранее, многие пациенты, страдающие от панического расстройства, столкнулись ранее с серьезными потерями и должны начать свой путь с того, чтобы проработать эти важные жизненные изменения. Однако, по нашему опыту, лечение, ориентированное на инсайты, обычно должно включать устранение первичных панических симптомов.

К сожалению, у большого процента пациентов наблюдается рецидив после прекращения приема лекарств: у 70% возвращаются симптомы паники, если лекарства отменяются через год после начала лечения. Это также наблюдается, даже когда прием лекарств прекращается спустя десятилетия. Таким образом, паническое расстройство часто бывает хроническим. Недавнее девятилетнее исследование показало, что около половины пациентов не достигли ремиссии [*Svanborg*, *Wistedt*, *Svanborg*, 2008]. Таким образом, врач должен ожидать, что медикаментозное лечение продлится дольше одного года. Затем может быть применено пробное прекращение лечения или сокращение приема лекарств, чтобы определить необходимость продолжения лечения.

КРАТКАЯ СПРАВКА

Когда обращаться за медикаментозным лечением

Указанные ниже тревожные расстройства обычно не лечатся психотропными препаратами; направление следует предоставлять только в том случае, если у пациента тяжелые симптомы или человек не реагирует на психологическое лечение.

- Генерализованное тревожное расстройство.
- Специфические фобии.
- Социофобия.
- Агорафобия без паники.

Если симптомы тревоги возникают в контексте общего заболевания; употребления или злоупотребления психоактивными веществами; другого первичного психического расстройства, тогда нужно лечить основное заболевание.

Психотерапия — это основной метод лечения при:

- беспокойстве, связанном с острым стрессом;
- невротическом беспокойстве.

Лечите следующие симптомы лекарственными препаратами только в том случае, если симптомы тяжелые и не поддаются психологическим методам терапии.

- Начальная бессонница.
- Ажитация или тревога в течение дня.
- Нарушение концентрации внимания.

Лечение медикаментами должно быть краткосрочным (от 1 до 4 недель).

Комбинация лекарств и психотерапии — лучший вариант лечения панического расстройства, о чем свидетельствуют данные, указанные ниже.

Событие	Симптом
Повторяющиеся панические атаки	Внезапное начало Сильное беспокойство Кратковременный приступ (от 1 до 30 мин.) Некоторые приступы спонтанны
У пациента было 4 или более панические атаки за последний месяц	
У пациента развились значительная предвосхищающая тревога, фобии, избегание	
У пациента развились вторичные симптомы	Клиническая депрессия Злоупотребление алкоголем

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

10

Обсессивно-компульсивное расстройство

До недавнего времени обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) считалось очень редким заболеванием. Однако новейшие эпидемиологические исследования показывают, что ОКР столь же распространено, как паническое расстройство, и встречается в 2-3 раза чаще, чем шизофрения.

ОКР — это хроническое психическое заболевание, которое часто возникает в детстве или подростковом возрасте и потенциально продолжается всю жизнь. Это приводит к значительным эмоциональным страданиям. Однако до недавнего времени немногие из пациентов обращались за лечением. Вероятно, это связано с общей тенденцией пациентов с ОКР испытывать унижение и стыд из-за симптомов, которые они обычно считают "безумными" или "иррациональными" и поэтому не обращаются за профессиональной помощью. Это также, вероятно, связано с тем, что поведение людей с ОКР часто называют "причудливым" и не связывают с психическим заболеванием.

Дифференциальная диагностика

Основными чертами этого расстройства являются повторяющиеся навязчивые идеи (постоянные навязчивые, тревожные мысли или побуждения, которые пациент признаёт бессмысленными и которые часто вращаются вокруг тем микробов и грязи, симметрии, агрессии, секса и религии) и компульсии (повторяющееся поведение или ритуалы, проводимые в ответ на навязчивую идею, такие как

многократная проверка, чтобы увидеть, заперты ли двери, чрезмерное мытье рук и подсчет предметов). Чтобы соответствовать критериям обсессивно-компульсивного расстройства, навязчивые идеи и компульсии должны вызывать значительный дистресс и занимать достаточно времени или иным образом мешать нормальному распорядку дня, работе, деятельности или отношениям (по DSM-5).

Среди обсессивно-компульсивных расстройств по DSM-5 можно выделить следующие типы.

- Дисморфическое расстройство тела (мнимые дефекты собственной внешности).
- Патологическое накопительство (чрезмерное накопление предметов).
- Трихотилломания (патологическое выдергивания волос).
- Дерматилломания (патологическое выдергивание кожи).
- ОКР, вызванное употреблением психоактивных веществ/лекарств.
- Другое специфическое и неспецифическое ОКР.

Хотя навязчивые идеи могут принимать разные формы, примерно две трети пациентов с ОКР страдают от навязчивых идей, связанных с грязью, заражением и микробами, с соответствующими компульсиями, такими как уборка и мытье рук. Еще 20% в первую очередь обеспокоены проблемами безопасности и вовлекаются в повторяющиеся ритуалы проверки (проверяют, заперты ли двери, выключена ли плита, отслеживают свои маршруты во время движения, чтобы убедиться, что они случайно не наехали на пешехода). Остальные пациенты озабочены религиозностью, сексуальным поведением или чувством незавершенности, а также отсутствием порядка или симметрии, и участием в ритуалах, призванных сделать их среду "подходящей". В основе большинства навязчивых идей и компульсий лежат два ключевых элемента: чрезмерная неуверенность в себе и сильное беспокойство по поводу своей безопасности и защиты других. Помимо симптомов ОКР, которые сами по себе являются огромным источником страданий, две трети пациентов с ОКР также переживают эпизоды большого депрессивного расстройства. Следовательно, пациенты с ОКР подвергаются большему риску расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и суицида.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Многие люди будут время от времени переживать навязчивые идеи и компульсии, особенно когда они находятся в состоянии стресса или ощущают некоторую потерю контроля над окружающей средой или внутренними эмоциями. Эти более незначительные, временные навязчивые идеи и компульсии не представляют ОКР, которое, напротив, является хроническим и часто приводит к потере трудоспособности. Например, мать, которая впервые отправляет своего ребенка в школу, может провести первые несколько дней или недель в мыслях о безопасности и благополучии своего ребенка. Однако со временем эти мысли уменьшатся, поскольку она поймет, что ее ребенок хорошо приспосабливается. Это не ОКР, а тревога, связанная со стрессом.

Существуют также некоторые сходства между ОКР и обсессивно-компульсивным расстройством личности (ОКРЛ); однако между ними есть заметные различия. В лечебных целях важно различать ОКР и ОКРЛ. При ОКР человек чувствует себя "атакованным" навязчивыми идеями и навязчивыми ритуалами; симптомы довольно болезненны и эгодистоничны (противоречат самооценке человека). Напротив, черты ОКРЛ (перфекционизм, скупость, эмоциональная жесткость, чрезмерная преданность работе) воспринимаются как часть самого себя или являются эгосинтонными. Этих людей часто называют имеющими "анальный характер" или "перфекционистами". Их можно в шутку называть "ОКР-щиками", но это не так.

Некоторые пациенты описываются как страдающие расстройствами контроля над импульсами (РКИ): речь идет об азартных играх, переедании и т.д. Хотя пациенты с ОКР субъективно чувствуют себя "захваченными" импульсом к выполнению ритуалов, между ОКР и истинным РКИ существуют заметные различия. Те, кто испытывает проблемы с контролем над импульсами, находят такие действия, как переедание, приятными. Напротив, пациенты с ОКР никогда не получают удовольствия от проведения ритуалов (кроме некоторого снижения тревожности). Фактически они очень расстраиваются и чувствуют себя безнадежными, поскольку не могут остановить навязчивые идеи или компульсии. Кроме того, пациенты с РКИ редко бывают переполнены неуверенностью в себе или беспокоятся о причинении вреда другим — и ОКР является полной противоположностью. Наконец, было показано, что медикаментозное лечение, успешное при ОКР (описанное ниже), лишь умеренно эффективно при большинстве форм РКИ и совсем неэффективно для людей с признаками ОКРЛ.

Пациенты, страдающие нервной анорексией, часто проявляют множество навязчивых идей и компульсий (в отношении

еды — размеров блюд и порций, времени приема пищи, массы тела и образа тела), однако между пациентами, страдающими НА, и пациентами с ОКР существуют два заметных различия. Пациенты с обсессивно-компульсивным расстройством почти всегда признают, что тревога и ритуалы иррациональны, тогда как большинство пациентов с РПП не осознают иррациональность своих действий. Кроме того, лекарства, которые оказались эффективными при ОКР, обычно мало эффективны при лечении нервной анорексии.

Информация об обсессивно-компульсивном расстройстве

- Распространенность пожизненного ОКР: 2,5%.
- Соотношение мужчин и женщин: 1:1.
- Возраст начала: хотя многие случаи ОКР начинаются в подростковом или раннем взрослом возрасте, примерно треть из них начинается в детстве.
- Заболеваемость ОКР у детей составляет 1%.
- Течение: хотя некоторые более легкие случаи ОКР могут быть временными, большинство умеренных и тяжелых случаев сохраняются много лет, если их не лечить.

Этиология

Традиционные психоаналитические теории предусматривали психогенные теории развития того, что когда-то называлось обсессивно-компульсивным неврозом. В первую очередь это был ранний опыт развития рядом с перфекционистами, чрезмерно строгими и жесткими родителями, которые навязывали нереальные стандарты и подавляли возникающую у ребенка самостоятельность. Эти теории, вероятно, применимы к развитию ОКРЛ, но не обязательны при ОКР. В последние годы ряд результатов клинических испытаний и нейробиологии убедительно доказывают биологическую основу ОКР. Давайте взглянем на некоторые из этих выводов.

ОКР возникает рано, часто в позднем детском возрасте, и сохраняет ярко выраженную симптоматическую стабильность на протяжении всей жизни. Заболеваемость среди населения в целом составляет 2,5%, а среди родственников первой степени родства — 7%, что указывает на возможную генетическую предрасположенность

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

к заболеванию. Кроме того, было показано, что патологические процессы, такие как определенные типы энцефалита, которые выборочно повреждают области базальных ганглий (подкорковых структур мозга), приводят к симптомам ОКР, как и некоторые бактериальные инфекции, например стрептококк.

Вероятно, наиболее убедительными являются результаты фармакологических и нейровизуализационных исследований. Очень большое количество клинических исследований показали, что пациентам с ОКР может помочь лечение антидепрессантами СИОЗС. И это верно даже для пациентов с ОКР без сопутствующей депрессии. Кроме того, антидепрессанты, не влияющие на серотонин, неэффективны для облегчения симптомов ОКР. Антидепрессанты СИОЗС избирательно увеличивают активность серотонина в головном мозге и, возможно, более конкретно в базальных ганглиях, поясной извилине и префронтальной коре.

Наконец, несколько исследований метаболического функционирования головного мозга показали, что у пациентов с ОКР с интенсивными симптомами наблюдается значительное повышение метаболической активности (следовательно, усиление активации) в префронтальной коре и базальных ганглиях. Более того, эта аномальная метаболическая активность нормализуется при лечении пациентов антидепрессантами СИОЗС [*Baxter*, et al., 1992; *Rapoport*, 1991; *Schwartz*, *Begley*, 2003].

На основании этих данных возникли две теории. Во-первых, лобные доли обычно запускают или подавляют появление базовых инстинктивных побуждений. Однако при ОКР это торможение не срабатывает, и мы видим выброс врожденных побуждений или поведенческих паттернов, которые напоминают строительство гнезда, очистку шерсти и проверку территориальных границ — инстинктивное поведение, присущее более примитивным видам. В этой модели порядок, исправление, чистка, мытье рук, проверка дверных замков и прочее могут отражать человеческие версии прорыва этих более примитивных побуждений.

Вторая теория утверждает, что существуют естественно присутствующие нейронные пути, которые обычно служат адаптивным целям, особенно когда люди подвергаются потенциально опасным ситуациям. Фронтальная кора головного мозга служит местом запуска беспокойства. При воздействии опасных раздражителей лобные доли направляют и контролируют устойчивый фокус восприятия и внимание. По сути, возбуждение передается через цепь обратной

связи (рис. 10.1). У нормальных людей это служит для поддержания бдительности и готовности до тех пор, пока не будет определено, что опасности нет. Затем внутренний реверберационный контур отключается. Предположительно эта нервная петля не может затормозить сама себя при ОКР. Мозг продолжает ощущать опасность (или "беспокоиться" об опасности), несмотря на когнитивные данные об обратном. Пациент попадает в ловушку постоянного повторения тревоги и предпринимает поведенческие попытки уменьшить ее (ритуалы). Хвостатое тело обильно иннервируется нейронами 5-НТ. Когда эти нервные клетки активируются антидепрессантами 5-НТ, ингибирующие серотонинергические клетки снижают чрезмерную метаболическую активность и закрывают дезадаптивную петлю, а симптомы ОКР уменьшаются.

Рис. 10.1

Лечение

Общеизвестно, что стандартная психотерапия неэффективна при ОКР. Однако на сегодняшний день два подхода к лечению помогают уменьшить симптомы этого поистине разрушительного психического заболевания.

Первый вариант — это поведенческие методы: экспозиция и предотвращение ответа. В этой технике экспозиция представляет собой

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

систематическое, постепенное воздействие раздражителей, провоцирующих тревогу; например, для пациента, опасающегося заражения микроорганизмами, экспозиция может включать в себя чистку пациентом туалета без использования перчаток. Хотя из-за необходимости постепенно подвергать пациента воздействию раздражителей, вызывающих тревогу, маловероятно, что человек с навязчивыми мыслями и компульсиями готов начать с такой экстремальной поведенческой интервенции, и работать с этим методом нужно поэтапно. Предотвращение ответа в указанной технике сводится к тому, чтобы помочь пациенту избежать ритуалов, включая отказ от чрезмерного мытья рук. Если ритуалы присутствуют, то обычно они уменьшают беспокойство. Последующее снижение тревоги очень подкрепляет ритуалы, поэтому предотвращение ответа является таким важным и трудным. Первоначальный опыт предотвращения ответа заключается в том, что пациент столкнется со значительным беспокойством, поскольку начнет избегать ритуального поведения. Тем не менее при повторной экспозиции или предотвращении ответа тревога постепенно уменьшится. Это эмоционально сложное лечение, но оно оказывается успешным у 75–80% пациентов с ОКР — при достаточном количестве попыток, обычно от 20 до 25 сеансов.

Медикаментозное лечение стало более успешным с появлением селективных 5-НТ-антидепрессантов. Эти препараты, как отмечалось ранее, назначают пациентам с ОКР, даже если они не находятся в клинической депрессии. Помимо своего действия против депрессии, эти препараты напрямую уменьшают симптомы ОКР. Для лечения ОКР лекарственными препаратами обычно требуются более высокие дозы, чем для лечения клинической депрессии (рис. 10.2). За исключением более высоких доз, рекомендации по лечению такие же, как и при лечении депрессии (глава 17). Высокие дозы серотонинергических препаратов, используемых при ОКР, следует постепенно титровать, а пациента необходимо тщательно контролировать на предмет наличия негативных побочных эффектов.

Считается, что психотропные препараты эффективны в 50–65% случаев ОКР, как правило, при уменьшении симптомов на 50–60%. Полная ремиссия встречается нечасто. К сожалению, если пациенты прекращают прием лекарств, частота рецидивов составляет 95%; таким образом, необходим постоянный прием препаратов. По всей видимости, сочетание поведенческого и фармакологического лечения дает наилучшие перспективы для успешного исхода.

5-НТ-антидепрессанты, полезные при лечении ОКР

Общее название	Фирменное название	Типичная доза при депрессии (мг/сут.)	Типичная доза при ОКР** (мг/сут.)
Кломипрамин	"Анафранил"	150–200	200–300
Флуоксетин	"Прозак"	20–40	20–80
Флувоксамин	"Лувокс"	100–300	100–500
Сертралин	"Золофт"	50–150	50–200
Пароксетин	"Паксил"	20–30	20–50
Циталопрам	"Целекса"	10–40	20–40
Эсциталопрам	"Лексапро"	5–20	10–30
Вилазодон*	"Виибрид"	10–30	10–40
Вортиоксетин*	"Бринтелликс"	5–10	10–20

* Этот препарат еще недостаточно изучен для лечения ОКР. Но может быть эффективен при ОКР.

** Некоторым пациентам могут потребоваться значительно более высокие дозы сверх стандартных рекомендаций из-за быстрого метаболизма или когда стандартное дозирование обеспечивает минимальное или умеренное облегчение.

Рис. 10.2

КРАТКАЯ СПРАВКА

Когда необходимо медикаментозное лечение

Событие	Симптом
Стойкие симптомы, которые являются эгодистоническими, вызывают серьезный дистресс и/или мешают нормальному функционированию в жизни	Навязчивые идеи, беспокойные мысли или импульсы Компульсии — повторяющиеся ритуалы, применяемые для уменьшения тревоги, вызванной навязчивыми идеями Коморбидная клиническая депрессия

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

11

Психотические расстройства

В этой главе рассматривается группа расстройств, именуемых *психотическими расстройствами*. Определение термина развивалось в ходе предыдущих редакций DSM. В DSM-5 термин *психотический* относится к наличию определенных симптомов, которые варьируются в зависимости от состояния. Однако в целом эти симптомы включают ложные убеждения (бредовые идеи), серьезно нарушенное восприятие (галлюцинации) без осознания их патологической природы и неорганизованное мышление, что выражается через речь и поведение. Помимо выявления этих симптомов, важно наблюдать за их содержанием; например, бред может быть параноидальным ("За мной следят спецслужбы"), а галлюцинации могут быть самоуничижительными ("Я слышу голос, говорящий мне, что я плохой").

Психоз, по сути, не диагноз, а симптом. Существует ряд типов психотических расстройств, которые традиционно делятся на две широкие группы: функциональные психозы и органические психозы. Термин *функциональный* относится к психозам предполагаемой психологической этиологии, а термин *органический* относится к психозам предполагаемой биологической этиологии. Шизофрения традиционно классифицируется как функциональный психоз; хотя результаты более поздних исследований убедительно свидетельствуют о том, что шизофрения имеет биологическую основу, т.е. это эндогенное психическое расстройство. Однако различие по-прежнему важно, но теперь используется другая терминология. Функциональные расстройства называются "первичными психическими расстройствами", а органические — "вызванными другим заболеванием".

Дифференциальная диагностика

Психотическое расстройство, вызванное другим заболеванием

Термин "психотическое расстройство, вызванное другим заболеванием" используется, когда присутствуют бред и/или галлюцинации, которые, как считается, связаны с иным заболеванием и не объясняются лучше другим психическим расстройством. Психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ/лекарств, является отдельной диагностической категорией. Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, которые могут иметь психотические симптомы, могут быть вызваны всеми классами веществ: алкоголем, галлюциногенами, опиоидами, фенциклидином, седативными снотворными средствами и стимуляторами. В некоторых случаях психотические симптомы чаще связаны с интоксикацией, а иногда — с синдромом отмены. Многие физиологические патологии могут вызывать психотические симптомы, но наиболее распространенные можно сгруппировать в следующие категории.

Заболевания, которые могут вызвать психоз

- Метаболические патологии.
  - Органная недостаточность, например почечная.
  - Гипоксия.
  - Гипогликемия.
  - Дефицит витаминов.
  - Эндокринопатия, например, гипертиреоз.
  - Нарушение баланса жидкости или электролитов.
  - Порфирия.
  - Отравление наркотиками или алкоголем, или абстинентный синдром.
  - Инфекции.
  - Эпилепсия.
  - Травма головы.
  - Сосудистые заболевания, например волчанка.
  - Опухоль мозга.
  - Церебральные дегенеративные заболевания.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

- Деменция, например болезнь Альцгеймера.
- Рассеянный склероз.
- Хорея Хантингтона.
- Болезнь Паркинсона.

Информация о психотических расстройствах

- У 1% населения есть шизофрения.
- Ежегодно 100 тыс. молодых людей страдают психозом.
- У 20% пациентов с тяжелой депрессией развивается психоз.
- Более чем у 50% пациентов с биполярным расстройством развивается психоз.
- От 1 до 4% госпитализированных в психиатрические больницы страдают бредовым расстройством.
- У 10–15% медико-хирургических пациентов в больнице общего профиля диагностируют делирий.
- У 15% пациентов деменция поддается лечению.
- Бред чаще всего встречается у очень молодых и пожилых людей.

Первичные психозы

Первичные психозы можно разделить на следующие диагнозы.

- Кратковременное психотическое расстройство.
- Бредовое расстройство.
- Шизофрения.
- Шизофреniформное расстройство.
- Шизоаффективное расстройство.
- Другие специфические и неспецифические расстройства шизофренического спектра и другие психотические расстройства.
- Большая депрессия с психотическими симптомами.
- Биполярное расстройство, мания.

Кратковременное психотическое расстройство — это состояние, при котором у человека наблюдаются психотические симптомы, длящиеся от одного дня до месяца. Обычно существует некий

идентифицируемый фактор стресса, который спровоцировал психоз, и человек переживает значительное эмоциональное потрясение. Симптомы могут быть идентичны симптомам, наблюдаемым при шизофрении, но проходят через довольно короткий период времени (менее одного месяца). Люди, страдающие кратковременным психотическим расстройством, подвергаются большему риску развития хронического психотического расстройства, такого как шизофрения. Кратковременное использование нейролептиков может быть оправданно, но обычно его прекращают, когда психотические симптомы проходят.

Бредовое расстройство относится к расстройству со стойкими причудливыми ложными убеждениями без странного поведения или явных галлюцинаций. Таким образом, если у кого-то есть, например, заблуждение, что он находится под наблюдением спецслужб, то человек может соответствовать критериям этого расстройства. Но если заблуждения причудливы — например, если пациентка думает, что за ней наблюдают марсиане, — она не соответствует критериям этого состояния. Расстройство классифицируется по типу бреда: эротоманиакальный (человек считает, что кто-то влюблен в него, хотя это не так), грандиозный, ревности, соматический или преследования.

Шизофрения является расстройством продолжительностью более 6 месяцев с выраженными психотическими симптомами. Это расстройство подробно обсуждается ниже. *Шизофреноформное расстройство* имеет те же критерии, что и шизофрения, длится менее 6 месяцев, но более одного месяца.

Шизоаффективное расстройство является состоянием, при котором человек страдает не только шизофренией, но и значительными эпизодами расстройства настроения, маниакального или депрессивного. Несмотря на сходство, оно отличается от большого депрессивного расстройства с психотическими особенностями. Во втором случае у человека развиваются психотические симптомы после начала депрессивного эпизода; психотические симптомы исчезнут после успешного лечения депрессии (более подробный обзор психотических симптомов, наблюдаемых при тяжелых аффективных расстройствах, мании и депрессивных психозах, см. в главах 7 и 8).

Теперь давайте рассмотрим шизофрению более подробно, используя ее как прототип первичного психоза.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Шизофрения

Шизофрения считается болезненным состоянием на протяжении тысячелетий. Еще в школе Гиппократа синдром, называемый *деменцией* (с поведением и симптомами, сходными с шизофренией), был признан отличным от мании и меланхолии. Крепелин [*Kraepelin*, 1921] описал синдром, который он назвал "раннее слабоумие". Он характеризовал это как психотическое расстройство с прогрессирующим истощением, ведущим к серьезным нарушениям социального и интеллектуального функционирования. По мнению Крепелина, этот синдром неизменно прогрессировал с очень плохим прогнозом, хотя более поздние исследования ставят под сомнение прогрессирующую природу всех шизофренических расстройств.

Клиническая картина шизофрении варьируется в зависимости от конкретной фазы расстройства. DSM-5 делит течение шизофрении на три фазы: продромальную, острую и остаточную. Во время продромальной фазы у пациентов наблюдается ухудшение функционирования, но при этом они не проявляют явных признаков психоза. На этой фазе у пациента могут проявляться в основном "негативные" симптомы (обсуждаемые ниже), такие как изоляция, притупленный или плоский аффект и отсутствие инициативы. Также может наблюдаться нарушение режима сна. Часто происходит ухудшение работоспособности (на работе или учебе), а иногда и личной гигиены. Может произойти резкое изменение поведения или образа жизни, например смена карьеры. В острой фазе человек переживает сильный психоз с дезорганизованным мышлением, бредовыми убеждениями и галлюцинациями. В следующей, остаточной фазе у пациента сохраняется болезненное состояние, но без тяжелых психотических симптомов. Социальная изоляция, своеобразный аффект и измененное мышление могут до некоторой степени сохраняться.

Для постановки диагноза "шизофрения" эти три фазы должны длиться более 6 месяцев и не должны быть связаны с расстройством настроения. Кататония, выраженное двигательное расстройство, характеризующееся неподвижностью и ступором или бесцельной гиперактивностью, считается подтипом шизофрении.

Симптомы первого ранга Шнайдера*

- *Звучание мыслей* — убежденность в том, что мысли озвучиваются и просачиваются во внешний мир.
- *Переживание отчуждения* — убежденность в том, что мысли, чувства и действия не принадлежат человеку.
- *Переживание воздействия* — убежденность в том, что мысли, чувства и действия контролируются какой-то внешней силой.
- *Слуховые псевдогаллюцинации* — голоса извне, звучащие внутри головы.
- *Бредовое восприятие* — реальное, нормальное восприятие, которому человек придает собственное значение.

*Классификация названа в честь немецкого психиатра Курта Шнайдера, который выявил определенные симптомы, характерные для шизофрении, и присвоил им статус "первого ранга".

Случай 19

Джордж А. — 19-летний студент колледжа, которого в студенческую клинику привез его сосед по комнате. Было трудно получить четкую историю от самого Джорджа, потому что он все время менял тему и делал странные и бессвязные заявления. Его сосед по комнате сообщил, что за последние 4 месяца Джордж стал более изолированным. В течение последнего месяца он не ложился спать поздно ночью и стал еще более скрытным. Он делал записи в специальной записной книжке и говорил странные вещи о Боге и Христе и о том, что "грядет нечто". Он перестал соблюдать личную гигиену, иногда по несколько дней не мылся и не переодевался.

Джордж признался, что ощущал, будто у него была особая миссия — подготовиться ко Второму пришествию Христа. Он сказал, что иногда он слышал, как с ним разговаривают Бог или дьявол. Молодой человек думал, что ему необходимо умереть или пострадать, чтобы искупить свои грехи и грехи мира. Он признал, что плохо учится, но объяснил, что выполнение работы Бога важнее. Его сосед по комнате, который знал его в старшей школе, описал его как тихого, застенчивого человека, в некотором роде одиночку. Джордж никогда ни с кем не встречался.

Джорджа лечили нейролептиками, бред и галлюцинации исчезли. Но он продолжал испытывать трудности в учебе и в конце концов бросил колледж и вернулся домой, чтобы остаться с семьей.

Этот случай иллюстрирует продромальную, острую и остаточную фазы. Джордж А. описывается как человек с определенным типом

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

преморбидной шизоидной личности: характеризуется отсутствием интереса к отношениям, стремлением к уединенному образу жизни, эмоциональной отстраненностью, как это классически описывается (хотя некоторые исследования показали, что это присутствует только примерно в 50% случаев диагноза "шизофрения"). Этот случай также иллюстрирует так называемые "позитивные" и "негативные" симптомы. Для практических целей полезно сгруппировать симптомы шизофрении в четыре категории, как описано ниже (обратите внимание, что характерологические особенности не являются психотическими симптомами сами по себе, но часто сопровождают основные позитивные или негативные симптомы).

Симптомы шизофрении

- Позитивные симптомы:
  - галлюцинации;
  - бредовые убеждения;
  - ажитация;
  - витиеватое причудливое поведение;
  - симптомы первого ранга (см. врезку).
- Негативные симптомы:
  - ангедония;
  - апатия;
  - приглушенный аффект;
  - бедность мышления;
  - ощущение пустоты;
  - отсутствие мотивации.
- Симптомы дезорганизации:
  - поведенческая дезорганизация;
  - отвлекаемость;
  - расстройства мышления.
- "Характерологические" симптомы:
  - социальная изоляция или отчуждение;
  - заметное чувство неполноценности;
  - слабо развитые социальные навыки.

Различие между позитивными и негативными симптомами представляется значительным из-за их дифференциального ответа на лечение и разного клинического течения и, вероятно, отличающейся этиологии. Недавно был идентифицирован третий кластер симптомов — кластер дезорганизации [*Arndt, Alliger, Andreasen*, 1991; *Liddle*, et al., 1989]. Этот кластер, как и негативные симптомы, коррелирует с когнитивными нарушениями и дисфункцией лобных долей, но имеет разные поведенческие проявления.

В настоящее время существует несколько теоретических моделей нейрофизиологической основы этих различных типов симптомов и их проявлений при шизофрении. Они обсуждаются ниже.

Этиология

На протяжении веков существовало множество теорий об этиологии шизофрении. Они варьировались от религиозных, социальных и психологических теорий до более поздних биологических теорий.

Ранние доказательства биологических факторов происходят из генетических исследований. Исследования близнецов показали, что уровень конкордантности был намного выше у монозиготных (идентичных), чем у дизиготных (разнояйцевых) близнецов. Исследования приемных семей, проведенные Кети и коллегами [*Kety*, et al.,1971], показали, что шизофрения гораздо более распространена среди биологических родственников, чем в приемных семьях тех, кто был усыновлен при рождении, и у кого позже диагностировали шизофрению. После этого многие другие исследования также показали биологические различия между людьми, страдающими шизофренией, и контрольной группой.

- Тесты КТ и МРТ показали увеличение боковых желудочков и расширение корковых борозд. Это открытие предполагает либо атрофию мозга, либо (что более вероятно) аномальное развитие мозга при некоторых типах шизофрении [*Kempton, Stahl, Williams, DeLisi*, 2010; *Weinberger*, 1996]. Эти отклонения со временем могут усиливаться.
- МРТ показало наличие уменьшения передней части гиппокампа в размерах [*Haijma*, et al., 2013; *Weinberger*, et al. 1992] у субъектов с шизофренией, которое коррелировало с когнитивными нарушениями [*Nester, Shenton, McCarley*, 1993].

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

- Исследования с помощью ПЭТ-сканирования показали аномальную метаболическую активность в корковых и подкорковых областях мозга, которая коррелирует с тяжестью симптомов [*Seethalakshmi*, et al., 2006].
- Исследования показали положительную корреляцию между уровнями HVA (метаболита дофамина) в плазме и клинической тяжестью шизофрении. Кроме того, многие исследования выявили увеличение количества рецепторов D2 в полосатом теле и прилежащем ядре у людей, страдающих шизофренией [*Bochus, Kleinman*, 1996; *Lieberman*, et al., 1996; *Gur*, et al., 1998; *Knoll*, et al., 1998; *Patel*, et al., 2010].

Дофаминовая модель

Эта модель была преобладающей теорией биологической причинности в конце XX века. Теория предполагала, что шизофрения вызвана аномальной дофаминергической активностью в головном мозге. Дофаминовые нейроны расположены в различных областях мозга. В базальных ганглиях эти нервные клетки помогают регулировать двигательные функции. В областях лимбической и ретикулярной систем дофаминовые нейроны, по-видимому, играют важную роль в эмоциональном контроле и регуляции стимулов.

Дофаминовая модель предполагает, что основная физиологическая патология связана в первую очередь с гиперактивностью или гиперреактивностью дофаминовых нейронов. Чрезмерная активность дофаминовых нейронов может привести к поведенческому возбуждению, неспособности адекватно отражать стимулы и дезорганизации восприятия и мышления. Эта теория подтверждается двумя наблюдениями. Первое заключается в том, что эффективность нейролептиков тесно связана с их способностью связываться и блокировать постсинаптические дофаминовые (D2) рецепторы в мезолимбической системе (рис. 11.1).

Второе наблюдение заключается в том, что препараты, повышающие активность дофамина (например, амфетамины), могут вызывать параноидальный психоз, похожий на параноидальную шизофрению, и, если их давать больным шизофренией, амфетамины могут обострять психотические симптомы.

Рис. 11.1

Хотя дофаминовая модель имеет свои достоинства, позднее в качестве основы стали рассматривать другие теории с целью объяснить некоторые клинические данные и заполнить пробелы в понимании этого состояния [*Davis*, et al., 1991; *Howes, Kapur*, 2009]. Одним из наиболее убедительных результатов стал вывод, что клозапин, хотя и эффективный при лечении шизофрении, является лишь слабым блокатором D2, выступает обратимым антагонистом. С другой стороны, это довольно мощный антагонист 5-HT2A и 5-HT2C. Способность блокировать 5-HT коррелирует с его эффективностью против негативных симптомов. То же самое происходит и с нейролептиками второго поколения (подробно обсуждается в главе 20). Обратите внимание, что нейролептики второго поколения раньше назывались *атипичными антипсихотиками*. Кроме того, было

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

показано, что клозапин действительно значительно снижает дофаминергическую активность в мезолимбической области (несмотря на отсутствие блокады D2), но не в нигростриатных трактах (отсюда отсутствие экстрапирамидных эффектов). Возникает следующая картина: при шизофрении наблюдается гипердофаминергическая активность в мезолимбических путях, связанная с позитивными симптомами. Кроме того, выявляется снижение активности префронтальной коры, связанное с негативными симптомами. Точная связь между этими явлениями в настоящее время полностью не изучена. Было высказано предположение [*Bochus, Kleinman* 1996], что гипофункция глутаматных нейронов, соединяющих четыре основные области, которые, как было показано, являются аномальными при шизофрении (префронтальная кора, мезолимбическая область, полосатое тело/прилежащее ядро и медиальная височная доля), может лежать в основе патофизиологии. Иная нейрохимическая основа диктует альтернативные подходы к лечению: использование нейролептиков второго поколения (подробно обсуждается в главе 20).

Глутаматная модель

Другая теория была предложена 60 лет назад [*Luby*, et al., 1962] как фенциклидиновая (PCP) модель шизофрении. Ее разработка основывалась на открытии того, что PCP оказывает определенное влияние, блокируя действие глутамата на рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA) в головном мозге. Более поздние данные исследований другого антагониста NMDA, кетамина, также подтверждают влияние глутамата на шизофрению. Преимущество этой модели состоит в том, что PCP и кетамин, в отличие от амфетаминов, вызывают негативный настрой и апатию в дополнение к дезорганизованному мышлению. Предполагается, что при шизофрении происходит первичное нарушение регуляции глутаматной системы, приводящее к когнитивному дефициту, и что дофаминергическая гиперактивность и возникающие в результате позитивные симптомы являются вторичными явлениями [*Goff, Coyle*, 2001]. Несмотря на то что глутаматная гипотеза шизофрении была выдвинута более полувека назад, она остается одной из наиболее популярных и исследуемых теорий шизофрении [*Uno, Coyle*, 2019].

Модель нейроразвития/ нейродегенерации

Модель нейроразвития предполагает, что при шизофрении существует дефект, возможно, генетически обусловленный или вызванный неким событием (например, вирусной инфекцией) во время внутриутробного или раннего детского развития. Это приводит к аномальному развитию в более позднем возрасте, особенно во время синаптической "обрезки" в подростковом возрасте [*Hoffman, McGlashan*, 1997; *Owen*, et al., 2011]. Эта модель предполагает, что патофизиологические процессы шизофрении развиваются с течением времени, пока не приведут к явной симптоматике. Тогда лечение будет направлено не только на окончательные психотические симптомы, но и на исправление аномального развития.

Некоторые данные свидетельствуют о том, что шизофрения — это нейродегенеративное расстройство, ведущее к ухудшению функционирования и прогрессивному снижению когнитивных функций после каждого психотического эпизода [*Lieberman*, 1999; *Tsuang, Stone, Faraone*, 2000]. Ряд исследований с использованием МРТ для измерения объема мозга и желудочков показали прогрессирующее увеличение боковых желудочков и соответствующую потерю мозговой ткани. Кроме того, эти изменения коррелируют с ухудшением состояния и предшествуют первому психотическому эпизоду. Другие исследования показали повышение уровня дофамина и глутамата. Взятые вместе, эти данные свидетельствуют о том, что *в некоторых случаях* шизофрения представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с усиливающейся потерей нейронов и когнитивных функций. Новые данные [*Harvey, Keefe*, 2001] предполагают, что нейролептики второго поколения могут значительно уменьшить или, возможно, устранить это ухудшение. Данные свидетельствуют о том, что раннее вмешательство и лечение могут привести к заметному улучшению общего течения болезни. С другой стороны, более ранние исследования [*Bleuler*, 1968] показали, что почти половина пациентов с шизофренией имеют значительное улучшение или излечение состояния.

Каким бы ни был точный нейрофизиологический патогенез шизофрении, ясными остаются несколько аспектов.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

- Шизофрения бывает не только одного типа. У разных людей с шизофренией может быть очень разное течение болезни, например шизофрения с хорошим или плохим прогнозом. У этих состояний присутствуют разные нейроанатомические данные и предположительно разные патогенезы.
- Этиология шизофрении сложна. Простая теория, такая как дофаминовая модель, не может полностью объяснить это расстройство. Полное понимание будет учитывать факторы на внутриклеточном, синаптическом и нейросетевом уровнях.
- Генетические факторы сложны. Они определенно включают множество факторов и, кажется, частично совпадают с другими заболеваниями.

Лечение

Мы можем рассматривать позитивные и негативные симптомы, перечисленные выше, как симптомы-мишени для лечения нейролептиками. Антипсихотические препараты в настоящее время считаются важным компонентом лечения шизофрении. В центре внимания лечения не только устранение психотических симптомов, но и предотвращение рецидивов, улучшение психосоциального функционирования и общее улучшение качества жизни. К сожалению, шизофрения — это заболевание, рецидивы которого чрезвычайно распространены. Статистически доказано, что после психотического эпизода и последующего восстановления у 70% пациентов в течение года возникает рецидив, если их лечили плацебо или эти пациенты вообще не принимали лекарства. При продолжении лечения нейролептиками частота рецидивов может снизиться до 30–40%. Исследования показали, что низкие дозы и прерывистое лечение связаны с более неблагоприятным исходом, если судить по количеству госпитализаций [*Carpenter*, et al., 1990; *Kane*, 1990], как и раннее прекращение приема лекарств из-за побочных эффектов [*Mortimer, Williams, Meddis*, 2003].

Кроме того, теперь есть доказательства, подтверждающие мнение о том, что состояние психоза наносит вред мозгу [*Loebel*. et al., 1992; *McKenzie*, 2014]. Похоже, что чем больше в это включаются дофаминовые цепи, тем больше психотические пути влияют на мозг.

Лойбел и соавторы изучали взаимосвязь между продолжительностью заболевания и клиническим исходом в группе нелеченых пациентов с первым эпизодом шизофрении. Исследование показало, что пациенты, которые до начала лечения длительное время находились в состоянии психоза, имели более слабый ответ на терапию. Это согласуется с наблюдением, что длительное злоупотребление галлюциногенами или стимуляторами связано с неполным прояснением психического состояния. Это также предполагает некоторый тип феномена зажигания или токсический эффект психоза и поддерживает необходимость быстрого лечения нейролептиками. Не зря говорят, что "нейроны, работающие вместе, всегда связаны между собой".

Помимо нейролептиков, как типичных, так и атипичных, для лечения шизофрении могут быть полезны и другие препараты. К ним относятся литий, карбамазепин, бензодиазепины, резерпин, пропранолол, антидепрессанты и противопаркинсонические препараты. Большинство из них используются для лечения сопутствующих признаков шизофрении и применяются в дополнение к нейролептикам, а не вместо них. Литий может помочь уменьшить психотические и аффективные симптомы. Когда-то считалось, что литий приносит пользу только тем пациентам, которые на самом деле являются биполярными или шизоаффективными, но даже некоторые пациенты без явных аффективных симптомов могут получить пользу от лития. Бензодиазепины (малые транквилизаторы) могут быть полезны для облегчения некоторых негативных симптомов, помимо беспокойства и возбуждения. Противопаркинсонические препараты обычно эффективны при экстрапирамидных побочных эффектах нейролептиков. Антидепрессанты могут быть полезны при наличии выраженных коморбидных депрессивных симптомов. Пропранолол (бета-блокатор) часто помогает при акатизии (частый побочный эффект нейролептиков) и иногда может уменьшить возбуждение. Однако важно помнить, что эти лекарства не влияют на психоз напрямую. Они нацелены на сопутствующие симптомы и побочные эффекты основных препаратов, которые могут принести облегчение пациенту. Нейролептики остаются фармакологическим средством первой линии для лечения шизофрении и других психотических расстройств.

Цель медикаментозного лечения — уменьшить симптомы, чтобы человек мог лучше функционировать и получать больше пользы

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

от других форм лечения, таких как индивидуальная, групповая или семейная терапия, а также социальная или профессиональная реабилитация. Важная часть такой терапии включает информирование пациента о продромальных симптомах и эффектах, а также побочных эффектах лекарств. Также важно учитывать убеждения пациентов, будто прием лекарств означает, что они больны (и, наоборот, отказ от лекарств означает, что они не болеют). Убеждение в том, что лекарства — это средство контроля со стороны других, особенно в случае с параноидальными пациентами, должно быть проработано.

Подобно людям с биполярным расстройством, иногда люди с шизофренией чувствуют себя лучше, когда не принимают нейролептики, потому что они могут иметь более грандиозные представления о себе и тем самым поднимать свое настроение. Еще чаще преждевременное прекращение приема лекарств происходит из-за того, что пациенты страдают от очень неприятных побочных эффектов. Соответствующее обучение пациентов относительно побочных эффектов и медицинских интервенций (многие побочные эффекты можно контролировать с помощью других лекарств) может улучшить качество жизни и значительно повлиять на соблюдение режима лечения. Может быть полезно представить лекарства как средство, которое люди могут использовать, чтобы помочь контролировать свое заболевание, как диабетик использует инсулин.

Любое психотическое расстройство, независимо от этиологии, может поддаваться лечению нейролептиками. При наличии другого заболевания, вызывающего психоз, крайне важно лечить основное заболевание. Однако даже в этом случае нейролептики могут помочь уменьшить симптоматику. В случае лекарственно-индуцированного и кратковременного реактивного психоза может оказаться целесообразным сначала не использовать нейролептики, а вместо этого дождаться исчезновения психотических симптомов, используя только поддерживающее лечение. Однако в таких случаях необходимо учитывать соблюдение безопасности, сохранение функционирования и тяжесть симптомов. Если речь идет о других психозах, как правило, лучше всего лечить пациентов нейролептиками не менее 6 месяцев.

КРАТКАЯ СПРАВКА

Когда необходимо медикаментозное лечение

Событие	Симптом
Психоз из-за другого заболевания	Бред Галлюцинации
Депрессия с психотическими особенностями	Бред Галлюцинации Состояния кататонии
Шизофрения	Позитивные симптомы
Другие психотические расстройства	Бред Галлюцинации
Состояние, вызванное препаратами (включая интоксикацию)	Тяжелый параноидальный бред Галлюцинации
Серьезное расстройство личности	Дезорганизованное мышление Явная паранойя Плохой контроль импульсов
Эпизод мании	Заметный бред Сильное волнение

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

12

Посттравматическое стрессовое расстройство

Стихийные бедствия, тяжелые заболевания, боевые действия, инцест, изнасилование, дорожно-транспортные происшествия и нападения — это перечень всего лишь несколько жизненных событий, которые могут спровоцировать волну сильного эмоционального стресса. Острые стрессовые реакции, или "травматические неврозы", впервые упоминались в клинической литературе еще во время Первой мировой войны, когда тысячи солдат вернулись с фронта, страдая от тяжелой тревоги, бессонницы и кошмаров, связанных с "контузией". Однако описание последствий острого стресса, связанного с боевыми действиями, можно проследить до V века, битвы при Марафоне [*Moore, Penk*, 2019]. Пониманию острых стрессовых реакций способствовала новаторская работа Эрика Линдемана.

В 1942 г. во время вечеринки после футбольного матча в ночном клубе *Cocoanut Grove* в Бостоне ужасный пожар унес жизни 499 человек, и это стало шоком для всего сообщества. Линдеман и его коллеги решили оказать экстренную психологическую помощь и предоставили бесплатные консультационные услуги большой группе людей, включая выживших в пожаре и родственников жертв. В то же время, когда группа Линдемана проводила срочные психологические интервенции, команда экспертов по психическому здоровью смогла тщательно изучить эту группу людей. Линдеман обнаружил широкую повторяемость симптомов, о которых сообщали люди: колебания между подавляющими болезненными эмоциями и периодами оцепенения, сильную потребность или импульс прокручивать трагические

события в сознании снова и снова, кошмары и множество психосоматических симптомов.

В 1976 г. психиатр Марди Горовиц опубликовал книгу под названием *Stress Response Syndromes* [*Horowitz*, 1976]. В этой знаменательной публикации доктор Горовиц создал очень полезную модель для понимания того, что, по-видимому, является обычным паттерном эмоциональной реакции человека на значительный стресс, и пролил новый свет на различные аспекты симптоматики посттравматического стресса. Горовиц разработал эту модель на основе своего обзора многочисленных полевых исследований (в том числе исследований Линдемана), большого количества клинических работ по лечению психически здоровых людей, которые испытали серьезные стрессы, и даже некоторых экспериментальных исследований. Горовиц пришел к выводу, что при широком спектре стрессовых событий (смерть близких, физическое насилие, стихийные бедствия, даже просмотр неприятных фильмов) большинство людей проявляют типичную реакцию. Различные фазы синдрома стрессовой реакции помогли объяснить разные и часто резко меняющиеся симптомы посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

Давайте посмотрим на синдром стрессовой реакции (рис. 12.1). Синдром полной стрессовой реакции наиболее отчетливо проявляется в ситуациях, когда стрессовое событие является внезапным и интенсивным, хотя множество событий может вызвать эту реакцию. Каждый прямоугольник на рисунке представляет психическое состояние или эмоции. Реакция на стресс начинается с осознания определенного болезненного события.

Рис. 12.1

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Первая фаза — протест. В некотором смысле состояние протеста — это одновременно вспышка сильных неприятных эмоций (грусть, страх и пр.) *и* отрицания ("Я не могу в это поверить. Это не может быть правдой"). Человек находится в состоянии шока, и его могут охватить очень сильные эмоции. Эта фаза реакции может длиться несколько минут, несколько часов или несколько дней. Довольно быстро человек переходит во вторую фазу, которая может быть либо состоянием внедрения, либо состоянием отрицания.

Внедрение происходит, когда человек испытывает волны сильных эмоций и сильный импульс подумать, представить, вспомнить или мысленно пережить стрессовое событие. Эти переживания считаются "интрузивными", потому что обычно сильные чувства и повторяющиеся мысли не возникают умышленно. В состоянии внедрения эмоции кажутся очень острыми, и люди чувствуют себя чрезвычайно уязвимыми, ошеломленными, на грани слез. Они легко пугаются, плохо спят и часто видят кошмары. Когда навязчивые переживания особенно интенсивны, человек может временно потерять ощущение реальности и проявить симптомы психоза, такие как слуховые или зрительные галлюцинации.

Вторая фаза может представлять собой стадию отрицания. Отрицание может возникнуть сразу после протеста или последовать за периодом внедрения. Как отмечалось ранее, отрицание — это состояние эмоционального оцепенения; люди часто ничего не чувствуют. Другие симптомы на стадии отрицания включают диссоциативные переживания (чувство отстраненности, отчужденности, нарушение концентрации, забывчивость), избегание ситуаций, которые могут быть связаны с травмой, и выраженную общую социальную изоляцию.

Хотя DSM-IV-TR включало посттравматическое стрессовое расстройство в категорию тревожных расстройств, в некоторых отношениях это могло быть неправильным термином. Очевидно, что симптомы тревоги преобладают при посттравматическом стрессовом расстройстве, но у пациентов с ПТСР очень часто проявляется большое депрессивное расстройство, кратковременный психоз, диссоциация, раздражительность, агрессия и злоупотребление психоактивными веществами. Признавая разнообразие симптомов и диагностическую сложность посттравматического стрессового расстройства, ПТСР было включено в новую категорию DSM-5, названную "Травмы и расстройства, связанные со стрессом". Симптомы посттравматического стрессового расстройства можно разделить на шесть категорий.

Симптомы ПТСР

- Постоянное повторное переживание травмы.
  - Тревожные, навязчивые воспоминания о событии (образы, эмоции, убеждения).
  - Повторяющиеся кошмары, связанные с травмой.
  - Флешбэки или дежавю (ощущение, будто травматический эпизод происходит в настоящем).
  - Повышенное возбуждение.
  - Нарушения сна.
  - Реакция испуга.
  - Раздражительность.
  - Сверхбдительность.
  - Саморазрушительное поведение.
- Симптомы временного психоза.
  - Потеря ощущения реальности.
  - Бред.
  - Галлюцинации (зрительные или слуховые)
- Избегание.
  - Избегание обсуждать травмирующее событие.
  - Избегание занятий, людей и мест, которые могут вызвать воспоминания о травме.
  - Общая социальная изоляция.
- Оцепенение.
  - Реакции притупленного аффекта.
  - Ощущение пустоты.
  - Чувство отчужденности или отстраненности.
  - Помутнение сознания.
  - Негативные и искаженные убеждения.
  - Отсутствие положительных эмоций.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

- Связанные признаки.
  - Большое депрессивное расстройство.
  - Панические атаки.
  - Злоупотребление психоактивными веществами (часто рассматривается как попытка "самолечения", чтобы уменьшить беспокойство или навязчивые переживания).

Примечание. DSM-5 включает большинство этих симптомов в один из четырех формальных кластеров симптомов:

1) симптомы внедрения;

2) избегание раздражителей, связанных с травмирующим событием;

3) негативные изменения в настроении и мыслях;

4) изменения в возбуждении и реактивности.

Дифференциальная диагностика

Важно отметить, что травматические жизненные события часто не приводят к посттравматическому стрессу. Фактически ПТСР разовьется менее чем у 7% людей [*Kessler*, et al., 2005], хотя среди ветеранов боевых действий этот показатель выше [*Moore*, *Penk*, 2019]. Депрессия, расстройства адаптации и злоупотребление психоактивными веществами на самом деле встречаются чаще, чем посттравматические реакции.

Далее давайте обсудим именно ПТСР. Посттравматическое стрессовое расстройство подразделяется на следующие клинические проявления: острое (продолжительность симптомов менее 3 месяцев) и хроническое (продолжительность симптомов более 3 месяцев). Также клинически наблюдаются два варианта посттравматического стрессового расстройства: острое начало (травматическое событие произошло совсем недавно) и отсроченное начало (появление тяжелых симптомов происходит как минимум через 6 месяцев после травматического события). Помимо этих различий, чрезвычайно важно учитывать и другие переменные как с точки зрения диагностики, так и с точки зрения лечения.

Ленор Терр [*Terr*, 1991] определила, что *обычно* однократные травмы оказывают менее разрушительное воздействие на психологическую функцию, чем повторяющиеся травмы. В последнем случае это

такие ситуации, как повторяющееся жестокое обращение и насилие над детьми, систематический террор и повторяющееся жестокое обращение со стороны супруга или насилие над пожилыми людьми. Возраст, в котором случается травма, также играет решающую роль в нашем понимании психологических последствий. Очень раннее, тяжелое, повторяющееся жестокое обращение с детьми часто не только приводит к первичным симптомам посттравматического стрессового расстройства, но также может существенно повлиять на фундаментальное развитие личности. Результатом может быть сосуществование ПТСР и пограничного или другого тяжелого расстройства личности.

Поскольку у посттравматического стрессового расстройства может быть множество симптоматических проявлений (из-за вышеупомянутых переменных и того, находится человек на стадии внедрения или отрицания синдрома стрессовой реакции), целесообразно сначала сформулировать общий диагноз, а затем очертить конкретные симптомы-мишени (см. список симптомов выше). При всех формах ПТСР в конечном итоге психические симптомы могут быть связаны с воздействием на пациента чрезвычайно сильных психосоциальных стрессоров. И в большинстве случаев общим элементом является переживание человеком чрезвычайной беспомощности или бессилия перед лицом таких факторов стресса. Однако это часто не относится к военнослужащим и сотрудникам служб быстрого реагирования. Эти люди регулярно готовятся к стрессовым и потенциально травмирующим событиям в рамках своей профессии. Следовательно, менее вероятно, что эти люди отреагируют на травмирующее событие переживанием беспомощности, бессилия, страха или ужаса.

Информация о ПТСР

Уровень распространенности в течение жизни может достигать 14% [*Zisook*, et al., 1999] в зависимости от исследуемой популяции. Показатели ниже у мирных жителей и выше у ветеранов боевых действий. Каждый год большое количество людей подвергаются чрезвычайно сильным стрессовым событиям. Это отражается в следующих данных. Сообщается, что ежегодно:

- от 1,5 до 2 млн детей подвергаются риску физического насилия со стороны родителей;
- в службы защиты детей поступают сообщения о насилии или жестоком обращении над 2,4 млн детей: 49% — случаи пренебрежения,

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

27% — физического насилия, 16% — сексуального насилия и 8% — эмоционального насилия;

- происходит 1,9 млн *официально заявленных случаев* насильственных преступлений, в том числе: 25 тыс. убийств и 107 тыс. изнасилований. Более 24% членов американских семей становятся жертвами преступлений;
- происходит 36 тыс. смертей младенцев, 77 тыс. смертей в результате несчастных случаев, 27 тыс. самоубийств и множество других случаев внезапной смерти от травм;
- люди, работающие в сфере повышенного риска (например, пожарные, полицейские, военнослужащие), как правило, подвержены более высокому риску ПТСР;
- плохое образование и низкий социально-экономический статус, наличие в анамнезе психических расстройств и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, а также неадекватная социальная поддержка являются факторами риска развития ПТСР;
- тысячи людей подвергаются стихийным бедствиям и травматическим кризисам от болезней, становятся свидетелями смертей или ужасных несчастных случаев либо жертвами той или иной формы терроризма;
- большинство людей, страдающих ПТСР, испытывают серьезные симптомы в течение многих месяцев или лет, если это состояние не лечить.

Этиология

О психологическом происхождении и последствиях тяжелой травмы написаны целые тома, и более подробный обзор выходит за рамки этой книги. Достаточно отметить, что большинство симптомов посттравматического стрессового расстройства можно расценивать как возникающие в значительной степени психогенные реакции. Однако некоторые авторы предложили интересные теории относительно биологических факторов ПТСР, которые мы рассмотрим здесь. Основная работа в этой области была проделана Бесселем А. ван дер Колком [*van der Kolk*, 1987] и Чарльзом Немероффом [*Nemeroff*, 1997]. В этой главе мы рассмотрим 6 моделей, в которых физиология потенциально может быть изменена психологическим стрессом.

Привязанность и необходимость повторять

ПТСР в результате раннего жестокого обращения в детстве или отсутствия заботы может не только оставить эмоциональные шрамы, но и изменить нейробиологию. Сильный стресс в детстве и младенчестве как у людей, так и у животных может привести к повышенной потребности в привязанности и защите. Исследования на птицах, собаках и обезьянах показывают, что младенцы будут усиленно искать привязанности даже к жестоким родителям, особенно в условиях стресса. Этот поведенческий паттерн, который так сильно проявляется у других видов, может дать некоторое понимание общей склонности людей, подвергшихся насилию, цепляться за жестоких родителей и супругов и тяготеть к ним. Поскольку это наблюдается у разных видов, то может отражать лежащий в основе нейробиологически опосредованный паттерн реакции.

Необходимость повторять и вовлекаться в явно отталкивающие или оскорбительные отношения (иногда это называют *навязчивым повторением*) может быть связана с гиперчувствительностью центра сепарационного дистресса в мозге (глава 9), который, как было показано, положительно реагирует на лечение антидепрессантами, особенно ингибиторами МАО и СИОЗС.

Привязанность и ослабленная модуляция аффекта

Когда травматический опыт произошел в раннем возрасте, другим последствием, наоборот, может быть неадекватная привязанность и построение отношений. Это может быть особенно верно, если природа травмы состояла в серьезном пренебрежении. Одним из распространенных последствий неадекватной или ненадежной привязанности является плохая регуляция аффекта. Исследования на обезьянах показали, что изолированные, брошенные младенцы часто развивают стойкое агрессивное и саморазрушительное поведение (например, удары головой или кусание) и в целом нарушенные способности к эмоциональной регуляции. Очевидно, что многие пациенты с ПТСР также демонстрируют хронические проблемы с контролем над эмоциями и иногда проявляют симптомы

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

самоповреждения [*Harlow, Harlow*, 1971; *Sackett*, 1965]. Этим можно объяснить как хроническое эмоциональное возбуждение, так и повышенную уязвимость к более поздним травматическим жизненным событиям [*van der Kolk*, 1987].

После травмы в раннем возрасте также были задокументированы необратимые изменения в нервной системе, включая стойкое повышение нейропептида CRF, атрофию гиппокампа и другие нейробиологические изменения [*Post, Weiss*, 1997; *Sapolsky*, 1996; *Nemeroff*, 1997; *Sherin*, 2011] (см. главу 13).

Гипервозбуждение

Когда животные подвергаются неизбежному шоку, они демонстрируют последовательные поведенческие реакции — сначала повышенную бдительность или возбуждение, в итоге — состояние глубокой абстиненции и "депрессии". Кроме того, у таких животных в конце концов наблюдается значительное истощение норадреналина, вероятно, сопровождающееся изменениями чувствительности NE-рецепторов в областях мозга. Изменения чувствительности рецепторов могут привести к тому, что животные окажутся в состоянии хронического повышенного возбуждения. По сути, их нервная система может быть навсегда изменена, так что травмированные животные и люди в равной степени не могут подавить или снизить чрезмерное эмоциональное возбуждение. Антидепрессанты, влияющие на норадреналин, по-видимому, изменяют чувствительность рецепторов как у людей, так и у животных. Серотонинергические антидепрессанты также могут косвенно ингибировать гиперчувствительные NE-клетки [*Nagy*, et al., 1993] и, таким образом, могут играть роль в лечении гипервозбуждения у пациентов с ПТСР. Гипервозбуждение также может быть связано с более или менее стойким нарушением регуляции от оси ГГН до повреждения гиппокампа и передней части поясной извилины [*Sapolsky*, 1996; *Heim, Nemeroff*, 2002].

Навязчивые симптомы

Наги и коллеги [*Nagy*, et al., 1993] пришли к выводу, что у пациентов с ПТСР, получавших высокие дозы флуоксетина (серотонинергический антидепрессант "Прозак"), наблюдалось значительное

снижение количества флешбэков и других навязчивых симптомов. Интересно, что по мере того, как навязчивые переживания уменьшались, снимались и симптомы избегания и оцепенения (опять же, снижение было на уровне, который был статистически значимым, см. также [*Tucker*, et al., 2003]). Кроме того, ван дер Колк и другие исследователи выдвинули гипотезу, что флешбэки могут быть связаны (нейробиологически) с "вызванной стрессом реакцией в пути LC — гиппокампа/миндалевидного тела". Как упоминалось в главе 9, голубое пятно (LC) опосредуется норадреналином, и селективные серотониновые антидепрессанты также явно оказывают ингибирующее действие на активацию LC.

Острый, токсичный уровень глутамата и кортизола

Сразу после тяжелой травмы заметное повышение уровня нейротрансмиттера глутамата и гормона стресса кортизола может достичь токсичных уровней и повредить части мозга, связанные с регуляцией аффекта. Это подтверждено исследованиями как на людях, так и на животных [*Southwick*, et al., 1999; *Heim*, et al., 2000; *Heim, Nemeroff*, 2002]. Экспериментальные методы лечения с однократным введением агонистов альфа-2 (например, клонидина) и бета-блокаторов (например, пропранолола), которые подавляют активацию норадренергических клеток, дают многообещающие результаты. Можно быстро вылечить людей из группы риска после тяжелых травм и предотвратить повреждение мозга из-за чрезмерной активности кортизола и глутамата, что снизит вероятность хронического гипервозбуждения и других проявлений дисрегуляции аффекта [*Southwick*, et al., 1999; *Shinba*, et al., 2001]. Действительно, исследования подтверждают мнение о том, что фармакологические интервенции могут предотвратить ПТСР [*Sijbrandij*, et al., 2015].

Зажигание

Наконец, была выдвинута гипотеза, что тяжелые травмы могут привести к своего рода эффекту зажигания, при котором повторяющиеся эпизоды травмы изменяют функционирование и даже морфологию мозга. Тяжелая травма может постепенно увеличивать

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

вероятность того, что последующие стрессы будут провоцировать еще более интенсивные аффективные симптомы (см. главу 2). Испытания на животных продемонстрировали эффект зажигания после эмоциональной травмы [*Kraemer, Ebert, Lake*, 1984], хотя в настоящее время эта теория остается по-прежнему спорной. Имеются клинические, включая непроверенные, данные о том, что некоторым пациентам с ПТСР помогает лечение карбонатом лития, дивалпроексом или карбамазепином, которые, как было показано, подавляют эффекты зажигания.

Резюме

Исследования на животных убедительно подтверждают идею о том, что тяжелые травмы изменяют функционирование мозга и могут надолго, возможно, навсегда изменить биологическую способность организма реагировать на стрессовые стимулы. Вполне вероятно, что то же самое происходит и с людьми. Таким образом, хотя посттравматическое стрессовое расстройство можно рассматривать как вызванное психологическими стрессорами окружающей среды, оно оказывает влияние как на психику, так и на физиологию. Возникающее в результате расстройство лучше всего понимать как психологическую и нейробиологическую проблему.

Лечение

Лучшим методом лечения посттравматического стрессового расстройства является психотерапия (наиболее эффективной является когнитивная терапия, основанная на экспозиции). Важно, чтобы такие пациенты постепенно сталкивались с болезненными воспоминаниями о травматических переживаниях — и приходили к согласию с реалиями своей жизни. Процесс "проработки" часто бывает довольно длительным и чреват периодическими эмоциональными потрясениями. Как правило, пациенты с ПТСР должны преодолевать повторяющиеся периоды внедрения и отрицания на пути к психологическому разрешению и улучшению симптомов. Во время этого лечения крайне важно, чтобы повторное переживание болезненных событий было "дозированным" (постепенные, регулируемые экспозиции), не перегружающим или повторно не травмирующим

пациента. Лекарственные препараты могут использоваться для лечения определенных аспектов ПТСР, но не являются основным методом лечения. Во всех случаях психотропные препараты должны быть нацелены на конкретные серьезные симптомы *по мере их возникновения*. На рис. 12.2 обобщены основные симптомы-мишени и показаны последствия лечения, основанные на ограниченных исследованиях и имеющемся клиническом опыте.

Симптомы ПТСР, поддающиеся медикаментозному лечению

Целевой симптом	Класс препаратов
Навязчивые переживания: флешбэки*, избегание и оцепенение**	Антидепрессанты СИОЗС, усиление СИОЗС буспироном, нейролептики второго поколения
Гипервозбуждение***	Антидепрессанты, бензодиазепины, агонисты альфа-2-адренорецепторов, противосудорожные средства, празозин
Кратковременный психоз, выраженная потеря чувства реальности****	Нейролептики в низких дозах
Кошмары	Празосин ("Минипресс")
Устойчивое к лечению ПТСР*****	Нейролептики второго поколения, противосудорожные препараты
Депрессия*	Антидепрессанты
Панические атаки	Антидепрессанты, ингибиторы МАО, сильнодействующие бензодиазепины

* [*Nagy*, et al., 1993; *Davidson, Roth, Newman*, 1991; *Hidalgo, Davidson*, 2000; *Connor*, et al., 1999; *Hidalgo*, et al., 1999; *Stein*, et al., 2000; *van der Kolk*, et al., 1994; *Brady*, et al., 2000; *Davidson*, et al., 1990; *Hammer*, et al., 1997; *Wells*, et al., 1991; *Ahearn, Winston*, et al., 2003; *Davidson*, 2003]

** По мере уменьшения навязчивых симптомов и улучшения аффективного контроля часто уменьшается оцепенение и избегание [*Tucker*, et al., 2003]

*** [*van der Kolk*, 1987; *Forster*, et al., 1995; *Berigan, Holzgang*, 1995; *Fesler*, 1991; *Tucker*, et al., 2003]

**** [*Kapfhammer, Hippius*, 1998; *Hori*, 1998; *Joseph*, 1997; *Krashin, Oates*, 1999; *Ahearn, Krohn*, et al., 2003; *Ahearn, Winston*, et al., 2003; *Hamner*, et al., 2003]

***** Нейролептики [*Stein, Kline, Matloff*, 2002; *Hamner*, et al., 2003], противосудорожные препараты [*Otte*, et al., 2004; *Petty*, et al., 2002].

Рис. 12.2

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Центральным элементом надлежащего фармакологического лечения ПТСР является восстановление определенного чувства контроля над бурными эмоциями. Когда препараты используются надлежащим образом в контексте прочного и надежного альянса между пациентом и терапевтом, улучшенный эмоциональный контроль может служить своего рода противоядием от чувства бессилия. В конце концов, способность справляться с болезненной реальностью лежит в основе выздоровления от ПТСР.

Иногда чрезмерно высокие дозы бензодиазепинов или нейролептиков использовались (часто неуместно) в отчаянных попытках подавить болезненные аффекты. Такой подход может иметь неприятные последствия, поскольку приводит к химически индуцированному состоянию "диссоциации". В этом случае пациент может быть не в состоянии получить доступ к внутренним эмоциям или воспоминаниям, и процесс проработки останавливается. Кроме того, чрезмерно агрессивное медикаментозное лечение может восприниматься пациентом как нападение само по себе — еще одна попытка контроля со стороны кого-то сильнее. В случаях чрезвычайно тяжелых навязчивых симптомов или психоза может потребоваться интенсивная фармакотерапия, но ее следует рассматривать только как краткосрочное решение, которое продолжается только до тех пор, пока у пациента не восстановится определенная стабильность. В этот момент следует уменьшить или отменить дозу бензодиазепинов или нейролептиков. Кроме того, важно отметить, что длительное употребление бензодиазепинов было связано с более неблагоприятным исходом [*Gelpin*, et al., 1996; *Guina*, et al., 2015], а данные, подтверждающие использование нейролептиков при ПТСР, в лучшем случае неоднозначны [*Connell*, et al., 2013].

Когда у пациента с ПТСР развивается полномасштабная клиническая депрессия или тяжелое, укоренившееся паническое расстройство, антидепрессанты могут быть весьма полезны. Если пациенты с ПТСР лечатся антидепрессантами, курс лечения почти всегда должен быть продолжительным (как при лечении всех панических расстройств и большого депрессивного расстройства) — по крайней мере, от 9 до 12 месяцев (см. главы 7 и 17).

КРАТКАЯ СПРАВКА

Когда необходимо медикаментозное лечение

Психотерапия — это первый вариант выбора в большинстве случаев ПТСР. Психотропные препараты можно использовать, когда у пациента проявляется что-то из следующих признаков.

- Стойкая слабость эго и неспособность переносить исследовательскую психотерапию или лечение, основанное на экспозиции.
- Низкий уровень когнитивного функционирования.
- Когда следующие симптомы-мишени становятся слишком интенсивными и подавляющими или заметно мешают функционированию в повседневной жизни, показано кратковременное медикаментозное лечение:
  - навязчивые переживания, воспоминания;
  - кратковременный психоз;
  - заметная потеря чувства реальности;
  - избегание и оцепенение.
- Когда следующие симптомы-мишени становятся слишком интенсивными и подавляющими или заметно мешают функционированию в повседневной жизни, показано более длительное медикаментозное лечение:
  - большое депрессивное расстройство;
  - паническое расстройство;
  - стойкие психотические симптомы.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

13

Пограничные расстройства личности

Концепция пограничных расстройств постепенно возникла из раннего описания псевдоневротической шизофрении, сделанного Хохом и Полатином [*Hoch, Polatin*, 1949], и эпохального исследования Гринкера и его коллег в 1968 г. Эту очень распространенную диагностическую группу окружают нозологические и теоретические противоречия. Данный диагноз часто называют "корзиной для мусора" — совокупностью клиентов, которые серьезно ослаблены, их трудно диагностировать или особенно трудно лечить. Все психотерапевты сталкиваются с людьми, имеющими тяжелую степень патологии характера. Говорят, что эти люди демонстрируют очень "громкую" форму психопатологии; они много страдают и причиняют серьезные страдания другим. Согласно Аллану Фрэнсису [*Frances*, 1989], пограничные пациенты часто обращаются за психотерапией и лечением психотропными препаратами — и часто доходят до передозировки и того, и другого!

Дифференциальная диагностика

Пограничные расстройства личности рассматривались как с поведенчески-симптоматической точки зрения (например, DSM-5), так и с теоретической точки зрения (например, пограничная организация личности у Кернберга и коллег). Как соглашаются Гринкер и многие последующие исследователи и клиницисты, пограничные пациенты не все одинаковы; и их состояния проявляются

в разных масштабах и формах. Вы можете увидеть пограничные характеристики в контексте ряда различных типов личности: шизоидно-отстраненного, навязчивого, параноидального, нарциссического и зависимо-гистрионического. Однако все разновидности обладают некоторыми общими характеристиками, как указано во врезке.

Помимо этих общих черт, существует множество симптоматических проявлений. Наблюдаемое поведение определяется стилем пациента (навязчивым, гистрионическим и т.д.), качеством сети социальной поддержки человека, а также наличием или отсутствием сопутствующих серьезных психических расстройств [*Preston*, 2006].

Основные симптомы пограничных расстройств личности

- Общее нарушение эго.
- Хроническая эмоциональная нестабильность.
- Хаотические межличностные отношения.
- Ощущение пустоты.
- Нарушение самовосприятия.
- Низкая терпимость к фрустрации.
- Импульсивность.
- Примитивные способы защиты, такие как расщепление, отыгрывание.
- Проблемы с раздражительностью и гневом.

Важнейшим определяющим признаком, который может помочь врачу быть более уверенным в диагнозе пограничного расстройства, является анамнез. Как отмечалось в главе 6, многие люди могут временно иметь пограничные черты, находясь в тяжелом состоянии от серьезного психического расстройства (например, депрессии, ПТСР), которые исчезают, когда проблема оси I решена. Более точный диагноз пограничного расстройства устанавливается при наличии хорошо задокументированной истории нарушения эго, относящейся к подростковому или раннему взрослому возрасту — "стабильной нестабильности".

Многие диагностические руководства и книги в основном сосредоточены на одной версии пограничного расстройства (тип

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

зависимо-гистрионического пограничного состояния). Но в этой книге мы шире рассмотрим пограничные расстройства как включающие множество "стилей" личности, которые имеют общие основные черты, перечисленные выше. Кроме того, полезно выделить 3 подгруппы пограничных состояний. Эти подгруппы были получены как методами исследования (кластерный и факторный анализ), так и методом, который психофармаколог Дональд Кляйн называет "фармакологическим поведенческим анализом". Последний подход рассматривает то, как разные группы пациентов реагируют на психотропные препараты; на основе их паттернов реакции можно определить подтипы.

Информация о пограничных расстройствах личности

- Распространенность тяжелых расстройств личности среди населения в целом определить сложно. Однако в некоторых местных психиатрических клиниках собраны данные о том, что до 25% клиентов обращаются за помощью из-за пограничных расстройств личности.
- Среди пациентов с пограничным расстройством личности уровень смертности от самоубийств в течение всей жизни может достигать 10%.
- Недавние лонгитюдные исследования показывают, что две трети пограничных пациентов испытывают значительное снижение эмоциональной нестабильности и импульсивности после 45 лет. Таким образом, соответствующее управление кризисами и поддерживающая медикаментозная терапия могут сыграть важную роль в поддержании функционирования и выживаемости до тех пор, пока пациенты не достигнут этого возраста.

Истероидно-дисфорический подтип

Такие пациенты проявляют значительную эмоциональную лабильность и чрезвычайно чувствительны к отказу других, потере и отвержению. Как следствие, они часто не могут выносить одиночество и могут предпринимать отчаянные попытки сохранить привязанности, включая навязчивое поведение и манипулятивные суицидальные угрозы или поступки. Эти пациенты подвержены высокому риску рецидивирующей депрессии.

Шизотипический подтип

Такие пациенты постоянно демонстрируют странное мышление — повторяющиеся идеи, магическое мышление, расплывчатость, идиосинкразические убеждения — и периодически переживают отмеченные эпизоды деперсонализации или потери чувства реальности и кратковременные психозы. Такие люди, вероятно, представляют собой более истинную разновидность пограничной шизофрении.

Гневно-импульсивный подтип

Для этих людей характерен агрессивно-враждебный способ взаимодействия с другими людьми. У них очень низкая толерантность к фрустрации, и они могут быть довольно непостоянными. В результате их межличностные отношения изобилуют либо продолжающимися интенсивными трениями, либо множественными отказами.

Помимо этих подтипов, важно помнить, что многие люди с пограничным расстройством личности, если не большинство, страдают сопутствующими серьезными психическими расстройствами, особенно распространенными являются большое депрессивное расстройство и злоупотребление психоактивными веществами. Эти сосуществующие расстройства всегда усложняют картину, и с ними нужно бороться при любом подходе к лечению. В частности, лонгитюдные исследования, отслеживающие течение и исход пограничных расстройств личности на протяжении всей жизни, очень ясно показывают: если пациенты продолжают плохо себя чувствовать, значит, они продолжают злоупотреблять алкоголем и другими веществами. Таким образом, необходимо решать проблемы химической зависимости.

Этиология

Большинство работ, посвященных этиологии пограничных расстройств личности, сосредоточены на психологических факторах, особенно на травмирующих событиях и серьезных неудачах в развитии в период раннего детства. Биологические теории в настоящее время являются лишь умозрительными. К ним относятся следующие.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

- Врожденные или конституциональные аномалии в ЦНС могут у некоторых детей нарушить способность психологически адекватно "метаболизировать" ранние межличностные переживания. Таким образом, даже если они выросли в "достаточно хорошей" семье, некоторые дети могут просто не получить адекватной эмоциональной заботы и поддержки у в остальном хороших родителей.
- Врожденные или конституциональные аномалии могут привести к развитию сложного темперамента, например у раздражительного, беспокойного младенца. Некоторые дети чрезмерно плачут, кажутся чрезвычайно чувствительными к легким стрессовым факторам или их невозможно успокоить. Безусловно, бывают случаи, когда такие дети вызывают постоянную негативную реакцию у хороших в остальном родителей (разочарование, отчуждение и т.д.). Таким образом, ребенок как биологически подвержен риску (менее способен справляться со стрессом, более чувствителен), так и склонен к поведению, которое может спровоцировать менее оптимальные родительские взаимодействия или отчуждение. Вторичные трения между родителями и детьми, вероятно, способствуют постоянным проблемам психологического роста.
- Ранние, тяжелые травмы (особенно пренебрежение) могут повлиять на развитие мозга, приводя к хроническим нарушениям нейротрансмиттеров (глава 12) и структурным изменениям в нервной системе. Это вызывает заметные проблемы с регуляцией аффекта.

В приведенных выше теориях определенные биологические аномалии или дисфункции могут проявляться в различных группах симптомов, как отмечалось ранее: истероидно-дисфорических, шизотипических и гневно-импульсивных. Можно предположить, что эти подтипы пограничных расстройств имеют нейрохимические аномалии, как показано на рис. 13.1. Однако следует подчеркнуть, что в настоящее время такие теории являются довольно спекулятивными и еще не подтверждены качественными контролируемыми исследованиями. Многие исследования, направленные на определение биологических маркеров пограничных расстройств, показали неубедительные результаты. Эти результаты в значительной степени обусловлены дизайном таких исследований, в котором диагностические

подтипы объединены в чрезмерно разнородиую группу пациентов, и отсутствует контроль над сопутствующими основными психическими расстройствами.

Предполагаемые нейрохимические дисфункции у подтипов пограничных расстройств

Подтип	Нейротрансмиттер	Расположение
Гистрионно-дисфорический	NE	Голубое пятно
Шизотипический	DA	Мезолимбическая система, лобная кора и ретикулярная формация
Гневно-импульсивный	5-HT	Префронтальная и орбитофронтальная кора

Рис. 13.1

Лечение

Никакие лекарства сами по себе не могут лечить расстройства личности напрямую. Скорее, психотропные препараты используются для облегчения определенных симптомов-мишеней. Судя по результатам ограниченных исследований, предпочтительными лекарствами являются препараты, перечисленные в "Краткой справке" ниже. Уменьшение симптомов-мишеней может значительно способствовать улучшению способности справляться с ситуацией и снижению уровня эмоционального дистресса. Ясно, что никакая волшебная таблетка не может вылечить глубокие характерологические травмы, но целенаправленное медикаментозное лечение пограничных пациентов может быть важным дополнением к психотерапии и управлению кризисами.

Предостережения

Важно отметить три необходимых аспекта.

- Лечение лекарствами, снимающими тревогу (бензодиазепины), сопряжено с риском для пограничных пациентов. Эти пациенты, безусловно, подвержены опасности злоупотребления

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

транквилизаторами. Кроме того, клинический опыт и исследования показывают, что хроническое употребление бензодиазепинов может способствовать нарушению эмоционального контроля и увеличению суицидальности у пограничных пациентов [*Cowdry, Gardner*, 1988; *Hori*, 1998].

- Поскольку некоторые пограничные пациенты подвержены риску кратковременного психоза, антидепрессант бупропион (агонист дофамина) следует применять с осторожностью. Этот препарат, который является эффективным антидепрессантом, может спровоцировать психоз у людей с препсихотическим состоянием.
- Поскольку эта группа людей в целом часто совершает суицидальные действия, рекомендуется лечить пограничных пациентов препаратами, которые, как было установлено, имеют низкую степень токсичности при передозировке. К ним относятся нейролептики и следующие антидепрессанты: СИОЗС, тразодон, СИОЗСН и бупропион (обратите внимание на предыдущее предостережение). Большинство других антидепрессантов (например, трициклические препараты или ингибиторы МАО) могут быть довольно токсичными при передозировке.

КРАТКАЯ СПРАВКА

Когда необходимо медикаментозное лечение

Препараты для лечения пограничных подтипов****

Подтип расстройства	Класс препаратов
Истероидно-дисфорический*	СИЗОС
Шизотипический**	Нейролептики второго поколения
Гневно-импульсивный***	СИОЗС, литий, противосудорожные средства, нейролептики второго поколения, омега-3 жирные кислоты
Коморбидное большое депрессивное расстройство	Антидепрессанты
Коморбидное паническое расстройство	Антидепрессанты

*[*Cowdry, Gardner*, 1988; *Gardner, Cowdry*, 1986; *Liebowitz, Klein*, 1981; *Townsend, Cambre, Barber*, 2001].

**[*Soloff*, et al., 1986; *Frances, Soloff*, 1988; *Goldberg*, et al., 1986; *Gitlin*, 1993; *Schulz*, et al., 1999; *Coccaro*, 1998; *Hori*, 1998; *Hilger, Barnes*, Kasper, 2003; *Rocca*, et al., 2002].

***[*Norden*, 1989a; *Cornelius*, et al., 1991; *Salzman*, et al., 1995; *Markovitz*, et al., 1991; *Hori*, 1998; *Stein*, et al., 2000; *Moleman*, et al., 1999; *Coccaro*, 1998; *Bogenschutz, Nurnberg*, 2004; *Rizvi*, 2002; *Townsend, Cambre, Barber*, 2001; *Hilger, Barnes, Kasper*, 2003; *Rocca*, et al., 2002].

****Общие обзоры [*Kapfhammer, Hippius*, 1998; *Hori*, 1998; *Joseph*, 1997; *Krashin, Oates*, 1999; *Turner*, 1999; *Turnbull*, 1998; *Links, Boggild, Sarin*, 2001].

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

14

Расстройства, вызванные злоупотреблением психоактивных веществ

Злоупотребление психоактивными веществами и связанные с этим расстройства представляют собой серьезную область трудностей, с которой сталкивается клиницист. Несмотря на "битву с наркотиками", одурманивающие вещества остаются широко распространенной проблемой: не менее 5% американцев борются с алкоголизмом, а подростки и молодые люди все чаще злоупотребляют стимуляторами. Любое решение этих проблем, несомненно, будет связано с социальными и политическими факторами в дополнение к лечебным программам. В этой главе основное внимание уделяется различным типам клинических синдромов, связанных с каждым из часто употребляемых веществ, а также препаратам, которые могут быть полезны в качестве дополнения к лечению.

Часто психотерапевты принимают клиентов, у которых, помимо психического расстройства, есть проблемы, связанные с употреблением психоактивных веществ (сопутствующая патология или двойной диагноз), либо чье психическое расстройство может быть прямым результатом злоупотребления психоактивными веществами. В любом случае лечение расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, будет иметь решающее значение для лечения человека. В прошлом употребление психоактивных веществ часто рассматривалось как форма самолечения — человек употреблял наркотик как "лекарство" при эмоциональном расстройстве,

а психотерапия затем была нацелена на излечение человека от потребности в этом веществе — обычно безрезультатно. В последние годы данные показали, что воздержание часто является важным предварительным условием для эффективного решения психологических проблем. Фактически эмоциональные трудности могут быть значительно уменьшены, если человек перестанет употреблять любые психоактивные вещества. Например, большая часть (но не все) депрессивных симптомов, связанных с алкоголем, исчезают в течение 1-2 недель воздержания. То же самое и с другими веществами, вызывающими зависимость. Взаимодействие между расстройствами, связанными со злоупотреблением психоактивными веществами, и другими психическими расстройствами является сложным. Здесь мы проясним хотя бы некоторые четко выявленные взаимосвязи.

Дифференциальная диагностика

Расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивных веществ, подразделяются в DSM-5 на расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, и расстройства, вызванные психоактивными веществами. Последние далее подразделяются на интоксикацию, абстинентный синдром и другие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ/лекарств. Кроме того, каждое вещество может иметь связанные расстройства, феноменологически похожие на другие: бред, деменцию, амнестический синдром, психотические расстройства, расстройства настроения, тревожные расстройства, а также нарушения сексуальной функции и сна.

В DSM-5 определения "злоупотребление психоактивными веществами" и "зависимость" были включены в понятие "расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ". Оно определяется как группа симптомов, указывающих на то, что человек продолжает употреблять вещество, несмотря на значительные проблемы, связанные именно с этим, о чем свидетельствуют следующие признаки.

- Нарушение контроля.
- Принятие большего количества вещества, чем предполагалось, или дольше, чем предполагалось.
- Множественные безуспешные попытки сократить употребление.
- Значительные временные затраты на получение вещества.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

- Страстная тяга.
- Социальные нарушения.
- Невыполнение основных ролевых обязательств на работе, дома или в учебном заведении.
- Продолжение употребления, несмотря на межличностные проблемы, связанные с этим.
- Отказ от важных социальных или развлекательных мероприятий из-за употребления.
- Рискованное употребление.
- Периодическое употребление в опасных ситуациях.
- Постоянное употребление, несмотря на связанные с этим физические или психологические проблемы.
- Фармакологические критерии.
- Повышенное употребление из-за развития толерантности.
- Абстинентный синдром при отмене.

Информация о злоупотреблении психоактивными веществами

- От алкоголизма страдают от 5 до 10% взрослого населения.
- Примерно 20% людей, страдающих тревожным или депрессивным расстройством, также имеют расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.
- Алкоголизм играет важную роль в нескольких ведущих причинах смерти: несчастный случай, убийство, самоубийство и алкогольный цирроз печени.
- Количество передозировок наркотиков выросло более чем в 3 раза за последние два десятилетия.
- Подавляющее большинство людей, страдающих алкогольной или наркотической зависимостью, начали употреблять психоактивные вещества в подростковом возрасте.
- Сообщается, что 1 млн американцев имеет зависимость от кокаина, и более 5 млн употребляют кокаин регулярно.
- Ежегодно миллиарды долларов расходуются на лечение и судебное преследование потребителей наркотиков.
- От 30 до 50% людей, получающих психологическую помощь, страдают от злоупотребления психоактивными веществами.

Интоксикация представляет собой резко измененное психическое состояние из-за проглатывания (или введения) вещества, при этом оно не вызвано каким-либо заболеванием или другим психическим расстройством. Это состояние чаще всего встречается у наркозависимых, обращающихся в отделения неотложной помощи.

Абстинентный синдром — измененное состояние, вызванное прекращением или сокращением употребления вещества, которое вызывает значительное нарушение функционирования в важных сферах, при этом оно не вызвано заболеванием или другим психическим расстройством. Нарушение может быть "постоянным"— продолжаться даже после прекращения употребления психоактивных веществ и исчезновения абстинентного синдрома. Абстиненция — очень серьезное состояние, которое может привести к необратимой инвалидности и смерти.

На рис. 14.1 и 14.2 перечислены вещества и клинические синдромы, которые они могут вызывать. Не все вещества могут вызывать одни и те же синдромы. Например, фенциклидин (PCP) может вызывать очень тяжелый психоз во время интоксикации, но не вызывает синдрома отмены, тогда как седативные снотворные (такие как бензодиазепины) могут вызывать различные состояния, как и алкоголь. В оставшейся части этой главы мы рассмотрим несколько основных классов веществ, связанных с клиническими расстройствами.

Состояния, связанные с употреблением психоактивных веществ

Вещество	Зависимость	Злоупотребление	Интоксикация	Синдром отмены	Хроническое употребление
Алкоголь	x	x	x	x	x
Галлюциногены	x	x	x		x
Опиоиды	x	x	x	x	
Фенциклидин	x	x	x		
Седативное снотворное	x	x	x	x	x
Стимуляторы	x	x	x	x	

Рис. 14.1

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, имитирующие другие заболевания

Вещество	Бред	Деменция	Амнестический синдром	Психотическое расстройство	Расстройство настроения	Тревожное расстройство
Алкоголь	x	x	x	x	x	x
Галлюциногены	x			x	x	x
Опиоиды	x			x	x	
Фенциклидин	x			x	x	x
Седативное снотворное	x	x	x	x	x	x
Стимуляторы	x			x	x	x

Рис. 14.2

Алкоголь

Алкоголь (этанол) — водорастворимое вещество, которое быстро всасывается и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Это депрессант центральной нервной системы (ЦНС), который метаболизируется в печени. Он также является раздражителем желудка и токсичен для клеток и нейронов печени, что может привести к повреждению и гибели клеток. Алкоголь, вероятно, является наиболее изученным веществом в контексте злоупотребления (и наиболее распространенным психоактивным веществом). Он вызывает зависимость, злоупотребление, абстинентный синдром, интоксикацию, бред, деменцию, амнезию, галлюцинации, расстройства настроения, тревожные расстройства, сексуальные дисфункции, импульсивность, нарушения сна и множество физиологических заболеваний.

Существует множество свидетельств того, что алкоголизм является наследственным заболеванием, но точный биологический механизм развития расстройства остается неясным. Несколько исследователей пытались найти биологический маркер алкоголизма. Испытания показали различную чувствительность к алкоголю у зависимых людей по сравнению с неалкоголиками [*Pollock*, 1992]. Шакит и коллеги [*Schuckit, Gold, Risch*, 1987] пришли к выводу, что у сыновей алкоголиков уровень пролактина был значительно ниже в ответ на введение

этанола. Смит и коллеги [*Smith*, et al., 1992] заключили, что у алкоголиков с большей вероятностью будет выявлена рестрикция Taq1A1, генетическая аномалия — фрагментарный полиморфизм гена рецептора допамина D2 (дофамин контролирует высвобождение пролактина). Однако значение этих открытий остается спекулятивным, и поиск биологических основ алкоголизма продолжается. Что известно, так это то, что алкоголизм — сложное, разнородное психическое и физиологическое расстройство, в которое вовлечены множественные нейробиологические процессы [*Hillemacher*, 2011].

При алкогольной интоксикации и абстиненции часто проявляются психические симптомы, но основополагающие исследования Шукита показывают, что большинство из этих симптомов значительно улучшаются в течение 1–4 недель воздержания и, вероятно, полностью исчезают в течение нескольких месяцев [*Brown, Schuckit*, 1988; *Schuckit, Irwin, Brown*, 1990]. Три диагноза, связанные с повышенным риском алкоголизма, — это шизофрения, мания и антисоциальное расстройство личности. Как депрессант, алкоголь имеет тенденцию вызывать депрессивные симптомы во время интоксикации и симптомы тревоги во время абстиненции и воздержания. Эти синдромы часто напоминают большое депрессивное или тревожное расстройство, но обычно проходят в течение 2 недель воздержания и не требуют длительного лечения. Если употребление алкоголя носит хронический характер, также будут наблюдаться сопутствующие депрессия и беспокойство. Фактически с увеличением степени тяжести алкоголизма возрастает и тяжесть других психических расстройств.

Лекарственные препараты могут играть важную роль в лечении расстройств, связанных с алкоголем (рис. 14.3). Большинство из этих лекарств описано в части III этой книги. Исключением является дисульфирам ("Антабьюз"), лекарство, используемое для поддержки воздержания. Дисульфирам вызывает накопление ацетальдегида, если человек употребляет алкоголь во время его приема, что приводит к неприятной и потенциально опасной реакции, которая включает покраснение кожи, пульсирующую головную боль, тошноту и рвоту. Но применение дисульфирама подходит не всем пациентам. Многие могут воздерживаться от алкоголя и без этого препарата; другие будут пить, несмотря на последствия. Между этими крайними точками есть группа людей, способных усилить свое желание воздерживаться, принимая от 250 до 500 мг дисульфирама один раз в день. Но дисульфирам не подходит для людей, серьезно

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

злоупотребляющих алкоголем или когда есть опасения по поводу того, насколько привержен человек лечению. Налтрексон, антагонист опиатов, также показал некоторые перспективы в качестве помощи для воздержания за счет снижения тяги к алкоголю [*Bender*, 1993]. Акампросат ("Кампрал") — это лекарство, недавно одобренное для поддержки воздержания от алкоголя. Считается, что он снижает тягу, воздействуя на нейротрансмиттерные системы глутамата и ГАМК. Его прием рекомендуется начать сразу после детоксикации. Акампросат необходимо принимать 3 раза в день, он имеет мало побочных эффектов, в основном — со стороны желудочно-кишечного тракта. Его можно принимать вместе с налтрексоном для большего снижения тяги. Габапентин, непрямой модулятор ГАМК, одобренный для лечения судорог и невропатической боли, оказался полезным при лечении алкогольной зависимости. Исследование Мэйсона и его коллег [*Mason*, et al., 2014] показало, что средняя доза 1800 мг в день эффективна при лечении алкогольной зависимости, а также связанной с этим бессонницы, депрессии и тяги. Важно отметить, что габапентин обычно хорошо переносится и имеет положительный профиль безопасности.

Состояния, связанные с алкоголем, и препараты для их лечения

Состояние	Препарат
Интоксикация	Тиамин, фолиевая кислота, поливитамины
Абстинентный синдром	Бензодиазепины
Поддержка воздержания	"Антабьюз", налтрексон, топирамат*, акампросат, габапентин, литий*, СИОЗС*
Бред	Бензодиазепины
Деменция	—
Амнезия	Тиамин
Бредовое расстройство	Бензодиазепины, нейролептики
Галлюцинации	Бензодиазепины, нейролептики
Расстройство настроения	Антидепрессанты*
Тревожное расстройство	Бензодиазепины, буспирон

*Эффективность точно не доказана

Рис. 14.3

Стимуляторы

Амфетамины ("фен", "спиды", "колеса", "экстази", ХТС) и кокаин ("крэк", "очищенный кокс") стали распространенными веществами, вызывающими злоупотребление. Это стимуляторы ЦНС, которые действуют на дофаминергическую систему. Исследования показывают, что эндогенная система вознаграждения, включающая дофамин, в лимбической системе активируется амфетаминами и кокаином. Амфетамины производят повышенное высвобождение дофамина и норадреналина вместе с соответствующими пептидами и снижают обратный захват. Это приводит к усилению дофаминергической и норадренергической активности и симптомам эйфории, паранойи и повышенной возбудимости. Период полувыведения декстроамфетамина составляет около 10 часов. Кокаин производит аналогичные фармакологические эффекты, но имеет более короткую продолжительность действия, а в некоторых формах, особенно крэк-кокаин, вызывает более сильные эффекты, что делает его более опасным.

Существует ряд медицинских осложнений, связанных со злоупотреблением стимуляторами, могут быть затронуты многие системы органов. Хронические эффекты включают сердечно-сосудистые заболевания, инсульт и кардиомиопатию. Длительное употребление также приводит к множеству желудочно-кишечных заболеваний (например, язва, гепатит), болезней почек (ишемия и недостаточность) и эндокринных расстройств (дисфункции тестостерона, щитовидной железы и пролактина) [*Ciccarone*, 2011].

Чтобы понять фармакологическое лечение зависимости от стимуляторов, полезно взглянуть на различные фазы употребления на нейрональном уровне (рис. 14.4). Во время острой интоксикации наблюдается повышенное высвобождение катехоламинов (дофамина и норадреналина) и энкефалинов наряду со снижением обратного захвата, что приводит к повышению активности катехоламинов. В остром состоянии абстиненции наблюдается снижение доступных нейротрансмиттеров (из-за истощения и уменьшения обратного захвата). Это создает состояние пониженной активности катехоламинов и чувства тяги, депрессии и беспокойства. При хроническом употреблении наблюдается развитие толерантности, дальнейшее снижение доступности нейротрансмиттеров и увеличение количества рецепторов (сверхчувствительность), что приводит к снижению вовлеченности и ощущению тяги, депрессии и ангедонии.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Рис. 14.4

Фармакологическое лечение злоупотребления стимуляторами индивидуально для каждой фазы. Во время острой интоксикации можно использовать препараты, блокирующие действие дофамина и норадреналина. Во время острой абстиненции препараты используются для уменьшения тяги (и, надеемся, снижения последующего употребления). Лекарства, используемые для лечения употребления амфетамина (рис. 14.5), обычно усиливают эффекты норадреналина, дофамина или обоих. Большинство из этих препаратов обсуждается в части III этой книги. Бромокриптин является агонистом дофамина D2. Амантадин увеличивает активность дофамина. Леводопа — это прекурсор дофамина, который приводит к усилению его синтеза. Все эти соединения увеличивают активность дофамина, тем самым уменьшая чувство тяги, вызванное истощением дофамина. Однако следует отметить, что дофаминергические препараты могут вызывать психотические симптомы, поэтому необходимо тщательно контролировать дозу (интоксикация стимуляторами и длительное употребление также могут привести к психотическим симптомам). Эффективность этих препаратов продолжает изучаться. Они не являются панацеей, но часто помогают уменьшить симптомы отмены и тяги.

Препараты, используемые в разных фазах употребления стимуляторов

Состояние	Препарат
Интоксикация	Бета-блокаторы
	Клонидин
	Бензодиазепины
	Нейролептики
Абстиненция/поддержка воздержания	Бупропион
	"Антабьюз"
	Акампросат
	"Топирамат"
	Модафинил
	Бромокриптин
	Амантадин
	Леводопа

Рис. 14.5

Опиаты

Героин был впервые синтезирован из морфина более века назад. С тех пор он стал одним из самых известных веществ, которыми злоупотребляют. Исследование того, почему он производит такие мощные эффекты, привело к открытию специфических опиатных рецепторов и эндогенных опиоидов (энкефалинов и эндорфинов). Эти пептиды, по-видимому, являются нейротрансмиттерами, участвующими в ощущении боли и удовольствия. Сегодня доступен целый ряд опиатов и синтетических опиоидов, которые могут привести к зависимости, включая морфин, героин, пропоксифен ("Дарвон"), метадон, меперидин ("Демерол"), пентазоцин ("Талвин"), гидроморфон ("Дилаудид"), оксикодон ("Перкодан", "Оксиконтин"), гидрокодон ("Викодин", "Дамасон-П") и кодеин.

Для лечения разных фаз употребления опиатов используются разные препараты (рис. 14.6). Острая опиатная (опиоидная) интоксикация приводит к седативному эффекту, сужению зрачков и угнетению дыхания и может быть смертельной. Существуют специфические антагонисты опиатов, которые блокируют опиатные рецепторы и быстро

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

обращают вспять эти эффекты: налоксон и налтрексон. Абстиненция опиатов характеризуется тревогой, возбуждением, потоотделением, желудочно-кишечным расстройством, дрожью и насморком. Это состояние лечат с помощью опиатов, таких как пропоксифен ("Дарвон"), метадон либо клонидин, или комбинации этих соединений.

Препараты, используемые для лечения разных фаз употребления опиатов

Состояние	Препарат
Острая интоксикация	Налоксон (инъекционный)
	Налтрексон (пероральный)
Острая абстиненция	Опиаты, особенно метадон и бупренорфин
	Клонидин
	Бензодиазепины
	Пропоксифен
Поддержка воздержания	Метадон
	Налтрексон или бупренорфин
	ЛААМ (лево-альфа-ацетилметадол)

Рис. 14.6

Есть две стратегии лечения зависимости или злоупотребления. Первая — применение метадона, синтетического опиата длительного действия, который хорошо переносится и снижает тягу к другим опиатам, таким как героин. Метадон используется для поддерживающего лечения, потому что благодаря длительному периоду полураспада он вызывает меньше "кайфа", и это означает меньшее злоупотребление. Сейчас в США он доступен только в определенных федеральных лечебных учреждениях. Второй вариант — попросить клиента принять антагонист опиата (например, налоксон или налтрексон), чтобы действие опиата было заблокировано в случае его употребления. Бупренорфин, частичный агонист опиоидов, является относительно новым и важным открытием в лечении опиоидной зависимости. Благодаря его способности блокировать подкрепляющие эффекты опиоидов и низкому потенциалу злоупотребления из-за состава и способа приготовления с его применением опиоидную

зависимость можно безопасно и эффективно контролировать в обычных амбулаторных условиях [*Ling, Mooney, Torrington*, 2012].

Галлюциногены

Различные вещества могут вызывать преходящие психотические состояния, часто сопровождающиеся зрительными, слуховыми или обонятельными галлюцинациями. К ним относятся ЛСД (диэтиламид лизергиновой кислоты), мескалин, псилоцибин и PCP. Эти препараты не вызывают зависимости или абстиненции, но они могут спровоцировать мощный психоз во время острой интоксикации. Этот эффект может исчезнуть сам по себе (обычно в течение от 12 до 24 часов), но иногда необходимо использовать лекарственные (например, анксиолитики или нейролептики), чтобы уменьшить возбуждение, стабилизировать кровяное давление, облегчить галлюцинации и бред.

Иногда пациенты сообщают о повторном переживании или "флешбэках" галлюцинаций, которые у них были во время предыдущего приема галлюциногена. Эти реакции также обычно не требуют медикаментозного лечения, но в тяжелых случаях могут помочь успокоительные препараты или нейролептики. Сильная передозировка PCP может привести к судорогам, потребуется вызвать неотложную помощь.

Другие наркотические вещества

Другие вещества, вызывающие злоупотребление, включая кофеин, каннабис, ингалянты и никотин, здесь не рассматриваются, поскольку они менее важны с клинической точки зрения. Отравление кофеином может вызвать тревогу или спутанность сознания. Вдыхаемые вещества могут вызывать органический психоз и очень нейротоксичны, что приводит к стойкому неврологическому дефициту. Никотиновую зависимость можно лечить с помощью никотиновой жевательной резинки или пластыря, бупропиона ("Зибан") или варенидина ("Чантикс") (в сочетании с когнитивно-поведенческой терапией). Употребление каннабиса может привести к амотивационному синдрому и паранойе; отсутствуют надежные эффективные фармакологические методы лечения злоупотребления каннабисом и зависимости от него. Злоупотребление седативными средствами и зависимость от них обсуждаются в главе 19, посвященной лекарствам от тревоги.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

КРАТКАЯ СПРАВКА

Лечение расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ

Алкоголь	Симптомы	Лечение
Острая интоксикация	Спутанность сознания, невнятная речь, атаксия, бред	Поддерживающее; тиамин, витамины
Острая абстиненция	Беспокойство, возбуждение, возможные галлюцинации, судороги	Бензодиазепины
Поддержка воздержания	Тяга, раздражительность	Налтрексон, акампросат, "Антабьюз", "Топирамат"
Стимуляторы		
Острая интоксикация	Тревога, волнение	Поддерживающее; бензодиазепины, бета-адреноблокаторы, клонидин
	Параноидальный психоз	Нейролептики
Острая абстиненция	Нехватка энергии, раздражительность	Поддерживающее; модафинил, акампросат
Опиаты		
Острая интоксикация	Седативный эффект, угнетение дыхания	Налоксон, налтрексон Клонидин, бензодиазепины, опиаты (метадон или бупренорфин)
Острая абстиненция	Тревога, возбуждение, потливость, тремор	Метадон, налтрексон, бупренорфин
Поддержка воздержания	Тяга, раздражительность, явные галлюцинации	Бензодиазепины, нейролептики
Галлюциногены		
Острая интоксикация	Волнение	
Острая абстиненция	Нет синдрома отмены	

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

15

Нарушения цикла "сон — бодрствование"

Как писал Шекспир, сон — это "ванна и бальзам для раненых умов". Нарушения сна могут возникать практически при всех психических расстройствах (например, ситуативный стресс/расстройства адаптации, тревожные расстройства, ПТСР, депрессия и биполярное расстройство), а также при начальных нарушениях сна. Плохой или недостаточный сон часто недооценивается при оказании психологической помощи и является частой причиной слабых клинических результатов.

В этой главе мы рассматриваем нормальный сон и нарушения сна, уделяя особое внимание нескольким аспектам: бессоннице, кошмарному расстройству, обструктивному апноэ во сне и синдрому беспокойных ног. Нарушение сна углубляет и усугубляет психические расстройства. Таким образом, спокойный сон играет ключевую роль в эмоциональном благополучии.

Сон

Хотя мы еще не до конца понимаем, каким образом сон восстанавливает нас, но знаем, что он очень важен для нашего здоровья и функционирования. Сон помогает консолидировать память и обрабатывать эмоционально заряженные переживания. Многие исследования показали, что недостаток сна приводит к общему нарушению функционирования. Фактически, по некоторым оценкам, более 50 тыс. дорожно-транспортных происшествий в год могут быть связаны с усталостью водителя [*Knipling, Wang*, 1994] и являются основной причиной смертей в результате автомобильных аварий и других несчастных случаев [*Laugsand*, et al., 2014]. Исследование доктора

Уильяма Демента, бывшего директора Стэнфордской клиники сна, показало, что в среднем человеку требуется от 8 до 9 часов сна, чтобы полностью отдохнуть. Доктор Демент пришел к выводу, что большинство людей находятся в состоянии хронического недосыпания. Недостаток сна приводит к следующим последствиям.

- Усталость (естественно).
- Снижение способности ясно мыслить, удерживать внимание и извлекать информацию из памяти.
- Снижение эмоционального контроля, что приводит к повышенной раздражительности и реактивности.
- Парадоксально, но иногда это приводит к усилению бессонницы.

Существуют разные модели нарушения сна.

- Проблемы с засыпанием (начальная бессонница).
- Беспокойный сон: ворочание всю ночь с частыми пробуждениями.
- Раннее утреннее пробуждение: человек просыпается за несколько часов до нормального времени пробуждения, например, с 3:00 до 4:00 утра, а затем не может снова заснуть.
- Гиперсомния: чрезмерный сон.

Нормальный сон

Во время нормального сна мы проходим несколько циклов сна. Эти стадии делятся на стадию БДГ (сон с быстрым движением глаз) и стадию глубокого сна (сон без быстрого движения глаз). Когда мы засыпаем, то переходим в первую фазу глубокого сна. Затем мы постепенно погружаемся в еще более глубокий сон: во вторую и третью фазы глубокого сна, а затем возвращаемся на стадию БДГ. После стадии БДГ (также известной как "фаза сновидений") мы возвращаемся в первую фазу глубокого сна и снова начинаем цикл. Каждый цикл длится от 75 до 90 мин., поэтому мы проходит от 4 до 6 циклов за ночь.

Поскольку многие люди активны до поздней ночи, мы все больше времени проводим в фазе БДГ. Мы не успеваем достичь третьей стадии глубокого сна в каждом цикле. Степень спокойствия, получаемого во время сна, по-видимому, зависит от количества времени, проведенного в глубоком сне, т.е. от количества времени, проведенного

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

во второй и третьей фазах глубокого сна. Просыпаться один или два раза за ночь — это нормально. Обычно это происходит, когда мы выходим из стадии БДГ и начинаем новый цикл сна. Короткое время бодрствования не должно мешать хорошо выспаться.

С возрастом "эффективность" сна снижается; мы теряем способность крепко спать всю ночь, чаще просыпаемся, сон становится менее глубоким. Поэтому пожилые люди часто спят меньше ночью, многие — всего около 5 часов, и компенсируют это тем, что ложатся спать днем.

Бессонница

Все виды нарушения сна могут быть вызваны стрессом, напряжением, тревогой, депрессией или другими психическими расстройствами. В DSM-5 бессонница может быть диагностирована вместе с психическим расстройством или без него. Если нет другого диагноза, единственным выявленным расстройством может быть бессонница. Если имеется дигноз, такой как большое депрессивное расстройство,которое может быть связано с бессонницей, она отмечается как сопутствующее заболевание. Но бессонница диагностируется только в том случае, если она достаточно серьезна, чтобы требовать независимого клинического внимания.

Данные показывают, что около 30% взрослых людей испытывают те или иные формы нарушения сна, причем более серьезные формы бессонницы наблюдаются у людей с сопутствующими физиологическими и психическими заболеваниями [*Roth*, 2007; *Bhaskar, Hemavathy, Prasad*, 2016]. Бессонница обычно проявляется одним из трех способов. Первый — это начальная бессонница или проблемы с засыпанием. Это обычная реакция на ситуативный стресс, такое состояние наблюдается при большинстве типов тревожных расстройств. Человек, испытывающий этот тип нарушения сна, может размышлять о работе, семье, отношениях или о чем-то еще, что может его беспокоить. Чаще всего это происходит во время лежания в постели. Несмотря на то что человек может быть сонным, стремление к размышлениям часто бывает сильнее, чем желание спать. Более того, со временем лежание в постели в момент беспокойства или размышлений становится выученным поведением (привычкой), что приводит к значительному сокращению количества сна.

Поверхностный сон (многократное просыпание в течение ночи) также может быть связан с тревогой, но чаще всего — с депрессией. Человек с такой бессонницей может легко засыпать, но просыпаться несколько раз за ночь. Обычно человек может снова заснуть, но дефицит как количества, так и качества сна вызывает у него чувство усталости и истощения на следующий день. Кошмары, связанные с посттравматическим стрессовым расстройством, также могут способствовать частым ночным пробуждениям.

Раннее утреннее пробуждение, часто называемое *терминальной бессонницей*, часто наблюдается у людей, страдающих депрессией. У человека могут быть небольшие проблемы с засыпанием, и он может спать несколько часов, но просыпаться на несколько часов раньше запланированного времени пробуждения. К сожалению, снова заснуть трудно, если вообще возможно.

Важно отметить, что снижение потребности во сне является признаком мании и гипомании. В отличие от начальной, средней и терминальной бессонницы, человек, страдающий манией или гипоманией, не чувствует потребности во сне.

Существует ряд сопутствующих состояний, которые способствуют бессоннице, в том числе:

- ситуативный стресс и тревога;
- беспокойство, депрессия и другие эмоциональные расстройства;
- прием лекарств, наркотиков и алкоголя;
- физиологическое заболевание.

Ситуативный стресс и тревога — очень частые причины нарушения сна. Наверное, каждый хотя бы раз переживал подобное. Обычно стресс и тревога вызывают трудности с засыпанием или беспокойный сон. К счастью, бессонница обычно проходит в течение нескольких дней или после уменьшения стресса. Иногда стресс приводит к тревожным сновидениям или кошмарам, которые мешают спать. Решить эту проблему часто помогает улучшение гигиены сна.

Большинство психических расстройств могут влиять на сон. В этом случае лучше всего лечить ведущее заболевание, например депрессию. К сожалению, иногда сон не улучшается, даже когда симптомы ведущего расстройства значительно улучшаются. Например, иногда лечение антидепрессантом приводит к значительному

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

улучшению настроения, но человеку все равно может быть трудно заснуть. В этом случае часто применяются снотворные или другие успокоительные средства.

Многие лекарства и другие вещества отрицательно влияют на сон. Наиболее частыми "нарушителями" являются:

- кофеин;
- противоотечные средства (например, псевдоэфедрин, часто содержащийся в лекарствах от простуды);
- алкоголь;
- транквилизаторы (например, "Ксанакс", "Ативан", "Валиум");
- снотворные препараты;
- стероиды;
- бронходилататоры (используются для лечения астмы).

Возможно, для многих удивительно заметить в этом списке алкоголь, транквилизаторы и снотворное. Действительно, они часто помогают людям заснуть. Но затем происходят две вещи: во-первых, когда действие препарата или алкоголя прекращается, часто происходит "отскок", поэтому человек просыпается посреди ночи и ему трудно снова заснуть. Кроме того, некоторые снотворные (но не все) и большинство транквилизаторов нарушают качество сна, сокращая время, проведенное в глубоком сне. Таким образом, седативные средства могут мешать сну, даже если человек находится под действием успокоительных или спит более 8 часов.

Многие физиологические заболевания (если не большинство) также могут вызывать нарушение сна. Заболевания, которые обычно провоцируют бессонницу, включают:

- состояния с хронической болью;
- хроническую сердечную недостаточность;
- заболевания органов дыхания, включая хронические заболевания легких;
- гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭРБ);
- приливы, связанные с перименопаузой или менопаузой;
- гипертиреоз.

Фармакологические интервенции при бессоннице

В каждом случае предпочтительный фармакологический подход заключается не в использовании снотворного, а в лечении психического расстройства (например, антидепрессантами, нормотимиками и т.д.), которое вызывает бессонницу. Более того, даже когда оправданно медикаментозное лечение бессонницы, фармакотерапия, как правило, не является рекомендуемым подходом первой линии.

Поведенческие интервенции имеют наибольшую исследовательскую поддержку для тех, кто страдает бессонницей. Например, лучшими способами воздействия являются отказ от кофеина после 14:00, надлежащая гигиена сна (например, снижение активности в вечерние часы, особенно захватывающие видеоигры и фильмы), сон в темной и тихой комнате (без телевизора в спальне), также важно вечером уменьшить время, проведенное у экрана. Речь идет о просмотре телевизора, сидении за компьютером или с мобильным телефоном. Экраны излучают большое количество синего света, который, как было показано, подавляет естественное высвобождение мелатонина. Этот процесс начинается за пару часов до сна, и, таким образом, его прерывание может снизить качество сна. Интересным решением также может быть использование специальных очков янтарного цвета в течение вечера. Эти очки выборочно экранируют синий свет (их легко найти в Интернете).

Фармакологические методы лечения бессонницы включают использование следующих препаратов: снотворных средств (например, "Соната", "Лунеста", "Амбиен"), бензодиазепинов (артиван), агонистов альфа-2 (клонидин), антигистаминных препаратов ("Атаракс" и "Бенадрил"), седативных антидепрессантов в низких дозах, таких как "Ремерон" (от 7,5 до 15 мг), "Силенор" (от 3 до 6 мг) и тразодон (от 25 до 100 мг). Лекарства для сна тоже не лишены побочных эффектов. Например, некоторые люди действительно будут испытывать тревогу при лечении тразодоном из-за действия метахлорфенилпиперазина (MCPP), который является побочным продуктом метаболизма тразодона. Снотворные, такие как "Амбиен" и "Лунеста", могут спровоцировать амнезию и связанное с ней амнезиальное поведение, такое как прием пищи, вождение автомобиля и даже сексуальное поведение без сохранения воспоминаний о событии. Такие антигистаминные препараты, как "Атаракс" и "Бенадрил", могут иметь парадоксальный эффект

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

и вызывать возбудимость и беспокойство после приема. Мелатонин, синтетический гормон, является безрецептурным продуктом, который обычно используется для улучшения сна.

Поскольку снотворные препараты, как правило, очень эффективны и имеют мало побочных эффектов, они стали чрезвычайно популярными. Как сообщает *New York Times*, эксперты проекта *IMS America* обнаружили, что в 2006 г. американцы получили более 49 млн рецептов на снотворные препараты [*Mooallem*, 2007]. Опрос Национального фонда сна, проведенный в 2005 г., показал, что 25% всех американцев принимают снотворное каждый год. Как отмечалось выше, бессонница — очень распространенная проблема, и американцы ежегодно тратят миллионы долларов на снотворные препараты. Но, несмотря на их эффективность и относительную безопасность, при их использовании следует учитывать несколько важных моментов.

- Когда сон нарушается другим заболеванием, например депрессией, апноэ во сне или сердечной недостаточностью, самое важное — вылечить основное заболевание.
- Большинство снотворных, за исключением золпидема ("Амбиен"), залеплона ("Соната"), эзопиклона ("Лунеста") и рамелтеона ("Розерем"), уменьшают продолжительность глубокого сна и, следовательно, могут способствовать дневной усталости.
- Иногда снотворное вызывает седативный эффект, особенно по утрам.
- Снотворное может вызвать амнезию. Другими словами, люди могут не помнить, что они сделали. Классический пример — человек, который просыпается утром и обнаруживает в своей постели крошки от крекеров и не помнит, что ел их ночью. Большее беспокойство вызывают те, кто водит машину в таком состоянии. Больше всего жалоб на амнезию поступает при приеме триазолама ("Хальцион") и золпидема ("Амбиен"), и, по-видимому, это связано с коротким периодом полувыведения препарата.
- Большинство снотворных вызывают привыкание. Обычно это означает, что их следует использовать только в течение короткого времени. При продолжительном применении часто развивается толерантность, требующая увеличения дозы, а затем возникает зависимость. Довольно скоро вместо того, чтобы

принимать лекарство для сна, вы уже не сможете спать без него. Если лекарство нужно использовать более нескольких недель, лучше не принимать его более 3 ночей в неделю. Рамелтеон ("Розерем") — единственное снотворное, не вызывающее привыкания. Это может быть связано с тем, что он работает с рецептором мелатонина, который не выделяет дофамин и, следовательно, не может вызывать привыкание. Другие лекарства, которые вызывают седативный эффект, но не снотворные, часто используются для сна, потому что они также не вызывают привыкания. К ним относятся тразодон ("Деризел"), кветиапин ("Серокел"), миртазапин ("Ремерон") и дифенгидрамин ("Бенадрил"). Поскольку эти лекарства имеют более серьезные побочные эффекты (за исключением дифенгидрамина), обычно они применяются при более тяжелых или хронических формах бессонницы. Бензодиазепиновые снотворные (такие как "Ативан" или "Ксанакс") иногда также используются для сна и имеют те же проблемы, что и бензодиазепиновые снотворные, такие как "Валиум", — вызывают привыкание и подавляют глубокий сон.

Рекомендуется с осторожностью назначать эти препараты, за исключением случаев, когда целью является очень краткосрочное лечение. По большому счету, в первую очередь настоятельно рекомендуются немедикаментозные подходы, перечисленные выше. Лекарства для сна со временем теряют свою эффективность, и они не устраняют основную причину бессонницы. Обычно используемые снотворные и дозы перечислены ниже (рис. 15.1).

Гигиена сна при бессоннице

Гигиена сна — это меры, которые можно предпринять, чтобы подготовить тело и ум к отдыху и, таким образом, улучшить качество сна. Для этого нужно начать переходить к более тихим и мирным занятиям как минимум за 3 часа до сна. Мозг с трудом засыпает, когда он возбужден и активен. Постепенное замедление за несколько часов до сна помогает мозгу легче уснуть. Также полезен распорядок, предусматривающий пробуждение и засыпание в (достаточно) постоянное время. Более того, постель полезно использовать лишь для сна (и интимной близости), а не для просмотра телевизора, поглощения еды, сортировки почты и т.д. Конкретные вещи, которых следует избегать вечером, включают следующие аспекты.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Снотворные средства

Общее название	Фирменное название	Дозировка (мг/сут.)*
Флуразепам	"Далман"	15–60
Темазепам	"Ресторил"	15–30
Триазолам	"Хальцион"	0,25–0,5
Эстазолам	"Просом"	1-2
Квазепам	"Дорал"	7,5–15
Золпидем	"Амбиен", "Амбиен CR", "Интермеццо"	5–12,5 1,75
Залеплон	"Соната"	5–10
Эзопиклон	"Лунеста"	1–3
Рамелтеон*	"Розерем"	4–16
Сурворексант	"Белсомра"	10–20
Другие		
Дифенгидрамин	"Бенадрил"	25–100
Мелатонин	"Мелатонин"	0,5
Тразодон	"Дезирел"	25–100
Доксепин	"Силенор"	3–6

*Для лечения начальной бессонницы

Рис. 15.1

- Яркий свет.
- Интенсивные физические упражнения (хотя регулярные упражнения в начале дня улучшают сон).
- Громкая музыка и эмоционально заряженные развлечения.
- Интенсивные дискуссии или споры.

Кроме того, одно или несколько следующих занятий могут помочь успокоить тело и разум перед сном.

- Медитация или практика постепенного расслабления успокаивают и тело, и разум. В продаже или онлайн есть множество доступных записей, на которых описывается, как выполнять различные медитации.

- Может помочь просмотр мирного (или скучного) телешоу либо чтение спокойной книги (только не новостей!).
- Принятие теплой ванны.
- Употребление в пищу продуктов, богатых углеводами (например, фруктов и овощей, но не сладостей) или продуктов, богатых триптофаном (например, молока), может помочь уснуть.
- Прослушивание спокойной музыки.
- Сон в прохладе (тяжелые пуховые или электрические одеяла могут показаться вам уютными, но могут мешать погружению в глубокий и медленный сон). Идеальная температура для сна — 20 градусов Цельсия.

Кошмарное расстройство

Почти каждому человеку изредка снятся кошмары, и это, как правило, не имеет большого клинического значения. Тем не менее значительному числу взрослых людей кошмары снятся постоянно. До 85% взрослых сообщают по крайней мере об одном кошмаре за последние 12 месяцев, от 8 до 29% сообщают о кошмарах хотя бы раз в месяц, а от 2 до 6% сообщают о кошмарах хотя бы раз в неделю [*Belicki, Belicki*, 1982; *Bixler*, et al., 1979; *Ohayon, Morselli*, 1997].

Кошмары часто имеют дисфорический и угрожающий характер. Такие сны обычно бывают очень яркими, и после пробуждения человек может вспомнить большую часть сновидения. Хотя кошмары часто связаны с острыми и хроническими физическими и психологическими травмами, но не всегда. Кошмары могут возникать в результате повседневного жизненного стресса или даже в отсутствие какого-либо идентифицируемого фактора стресса.

Кошмары вызывают серьезные нарушения в повседневном функционировании человека по двум основным причинам. Во-первых, кошмары делают сон фрагментированным и нарушенным. Более того, после кошмара человек может быть настолько расстроен и напуган, что не сможет снова заснуть. На следующий день человек чувствует себя усталым и изможденным. Следовательно, от этого страдает работа, отношения и семейные обязанности. Во-вторых, дисфорическое настроение, связанное с кошмаром, часто сопровождает человека в течение дня, создавая чувство депрессии, беспокойства и/или раздражения.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Интервенции при кошмарах

Подобно бессоннице, эффективное лечение кошмаров обычно требует адекватного устранения основной причины (например, острого или хронического стресса, посттравматического стрессового расстройства, тревоги). Для многих излечение ведущего психического расстройства приведет к устранению кошмаров.

Если сами по себе кошмары являются целью воздействия, то, как и при бессоннице, в первую очередь следует рассматривать нефармакологические интервенции. Психотерапевтические интервенции, имеющее наибольшую исследовательскую поддержку в контексте противодействия кошмарам, — это терапия тренировки стрессовых ситуаций в воображении (IRT) [*Casement, Swanson*, 2012; *van Schagen*, et al., 2016]. IRT или аналогичные виды интервенций (например, терапия через рескриптинг травматичного опыта в воображении) также включают психообразование о сне и кошмарах и предусматривают, чтобы человек осознанно менял нарратив своего сна на менее тревожную версию.

Фармакологические методы лечения кошмаров относительно немногочисленны. К ним относятся антагонисты альфа-2 (например, празозин) и лекарства с антигистаминными и серотонинергическими свойствами (например, ципрогептадин, тразодон) [*Waltman, Shearer, Moore*, 2018].

Апноэ сна

Апноэ сна характеризуется сменяющимися периодами остановки дыхания, или апноэ, во время сна, вызванными заболеваниями дыхательных путей или дисфункцией центральной нервной системы. Эти периоды длятся всего несколько секунд, но их достаточно, чтобы вызвать частичное пробуждение и тем самым нарушить сон. Они могут повторяться несколько сотен раз каждую ночь. Диагноз можно установить с помощью полисомнограммы, снятой во время проверки сна, при которой во время сна отслеживаются дыхание, ЭЭГ (электроэнцефалограмма) и другие способы мониторинга жизненно важных функций во сне. Основным признаком апноэ сна является дневная усталость, но это состояние также часто связано с громким храпом или пробуждением от невозможности дышать. Часто человек

не замечает приступов апноэ и осознает лишь то, что чувствует себя уставшим.

Апноэ сна может быть вызвано либо схлопыванием мышц горла во время сна (обструктивный тип), либо неспособностью дыхательного центра головного мозга регулировать нормальную работу легких во время сна (центральный тип). Как правило, апноэ сна лечат с помощью аппарата вентиляции легких постоянным положительным давлением (CPAP) или хирургического вмешательства. Эти методы лечения довольно эффективны при обструктивном апноэ, но менее эффективны при центральном апноэ; другие специализированные дыхательные аппараты могут быть более эффективными для второго типа.

Кроме того, если не лечить это состояние, психологические и поведенческие проблемы, связанные с апноэ сна, со временем могут привести к ряду физиологических заболеваний, таких как диабет, гипертония и болезни сердечно-сосудистой системы. Следовательно, раннее выявление и проведение интервенций являются ключевыми в предотвращении долгосрочных негативных последствий, связанных с апноэ сна.

Синдром беспокойных ног

Синдром беспокойных ног (СБН) — это неврологическое двигательное расстройство, которое может нарушать сон. СБН характеризуется сильным и неприятным позывом пошевелить ногами в состоянии покоя. Это непреодолимое желание двигаться обычно возникает, когда человек ложится спать, но может также возникнуть в любое время, когда тот сидит или лежит неподвижно. Чтобы уменьшить дискомфорт, человек должен двигать ногами или вставать и ходить. Движение снимает дискомфорт, но только временно. Ниже приведены диагностические критерии, установленные Международной исследовательской группой по синдрому беспокойных ног.

1. Позывы к движению ногами обычно, но не всегда, сопровождаются дискомфортными и неприятными ощущениями в ногах или кажутся вызванными ими.
2. Позывы пошевелить ногами и любые сопутствующие неприятные ощущения начинаются или усиливаются в периоды покоя или бездействия, например лежания или сидения.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

3. Позывы пошевелить ногами и любые сопутствующие неприятные ощущения частично или полностью снимаются движением, например ходьбой или растяжкой, по крайней мере пока продолжается деятельность.
4. Позывы пошевелить ногами и любые сопутствующие неприятные ощущения во время отдыха или бездействия возникают или усиливаются чаще вечером или ночью, чем днем.
5. Возникновение вышеперечисленных особенностей не учитывается исключительно как симптомы, первичные по отношению к другому физиологическому или поведенческому состоянию (например, миалгия, отек ног, артрит, судороги ног, привычка постукивать ногой).

Как отмечалось выше, СБН является неврологическим заболеванием, но оказывает значительное негативное влияние на сон. Например, СБН затрудняет засыпание, а также приводит к нарушению сна в течение ночи. Оба варианта СБН могут привести к значительным психологическим и поведенческим нарушениям в течение дня.

Фармакологическое лечение апноэ сна и синдрома беспокойных ног

Фармакологическое лечение апноэ сна ориентировано на симптомы. Не существует лекарств для коррекции апноэ сна; однако определенные препараты можно использовать для борьбы с дневной усталостью и сонливостью. К ним относятся психостимуляторы (например, "Аддералл", "Риталин") и другие средства, способствующие пробуждению (например, "Провигил", "Нувигил"). Как отмечалось выше, предпочтительным лечением является процедура подачи постоянного положительного давления в дыхательные пути через аппарат (CPAP или APAP). При более легких формах заболевания может быть достаточным использование особого стоматологического приспособления.

Доступные лекарства для лечения СБН включают агонисты дофамина (например, "Мирапекс", "Реквип"), бензодиазепины (например, "Ксанакс", "Клонопин", "Ресторил") и противосудорожные средства (например, "Нейронтин", "Хоризант"). При легких формах СБН могут быть полезны методы ухода, такие как принятие горячих или

холодных ванн, использование горячих или холодных компрессов, массаж и техники расслабления. Профилактика также является ключом к управлению СБН. Следует избегать кофеина, никотина и лекарств, которые, как известно, ухудшают это состояние. Например, некоторые антигистаминные препараты ("Бенадрил", "Атаракс") и серотонинергические антидепрессанты ("Прозак", "Золофт", "Паксил") могут усугублять СБН.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

16

Другие расстройства

В этой главе мы обсудим несколько типов расстройств, которые реже встречаются в клинической практике. По сравнению с расстройствами, описанными в предыдущих главах, биологическая основа состояний, о которых здесь пойдет речь, в настоящее время менее изучена, и роль лекарственных препаратов может быть менее ясной. К этим расстройствам относятся синдром Туретта, расстройства пищевого поведения (нервная анорексия и булимия), синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), самоповреждение, когнитивные расстройства, ожирение, агрессия и хроническая боль.

Синдром Туретта

Синдром, названный именем Жиля де ла Туретта, характеризуется двигательными и голосовыми тиками — внезапными непроизвольными движениями или вокализацией. Он наиболее известен как копролалия (внезапный выкрик непристойностей), но это наблюдается только в 25–30% случаев. Двигательные тики обычно происходят в области головы и шеи, могут быть столь же легкими, как моргание, или более заметными, как подергивание головы. Голосовые тики могут проявляться в качестве гортанных звуков, повторяющего кашля, повторяющегося сопения или непроизвольного произнесения слов. Синдром Туретта в настоящее время считается неврологическим расстройством, хотя симптомы могут усугубляться тревогой или раздражением. По-видимому, он связан с дисфункцией дофаминергических путей и лечится блокаторами дофамина D2 — галоперидолом или пимозидом в низких или умеренных дозах. Также можно использовать нейролептики нового поколения, такие как рисперидон. Люди с синдромом Туретта чаще страдают обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР), синдромом дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) и другими нарушениями обучаемости [*Stern*,

et al., 2000]. Вероятно, это связано с тем, что синдром может затрагивать несколько областей мозга, часть которых также связана с ОКР и СДВГ. Теории, касающиеся этиологии синдрома Туретта, включают генетические [*Robertson, Stern*, 1997] и аутоиммунные механизмы, связанные со стрептококковой инфекцией [*Bowes*, 2001].

Расстройства пищевого поведения

В DSM-5 расстройства пищевого поведения подразделяются на два основных типа: нервная анорексия и нервная булимия. Нервная анорексия включает значительную потерю веса и поддержание очень низкой массы тела за счет ограничения приема пищи, вызова рвоты или того и другого, часто в сочетании с чрезмерными физическими упражнениями.

Диагностические критерии анорексии в DSM-5:

- чрезмерно низкая масса тела из-за ограничения приема пищи; вес меньше минимально нормального;
- страх набрать вес;
- искаженное восприятие своего веса (считают себя толстыми, когда на самом деле очень худые).

Нервная булимия включает в себя повторяющиеся эпизоды переедания и компенсаторного поведения: употребление большого количества пищи (всего, что есть в холодильнике), а затем использование компенсаторного поведения, например, вызов рвоты, прием слабительных или мочегонных средств или и того, и другого. Кроме того, согласно DSM-5:

- как переедание, так и компенсаторное поведение проявляются в среднем не реже одного раза в неделю в течение 3 месяцев;
- на самооценку чрезмерно влияет вес и фигура;
- нарушения пищевого поведения возникают не только в периоды нервной анорексии.

Многие исследования посвящены изучению личностных характеристик, психологических проблем, наследственной динамики и биологических основ анорексии и булимии. Анорексия обычно требует мультимодального, если не мультидисциплинарного подхода к лечению. Тяжелое истощение является относительно частым и серьезным

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

последствием расстройств пищевого поведения и вызывает множество проблем, которые необходимо решать с медицинской точки зрения. Более того, это последствие анорексии и булимии часто приводит к плохой реакции на медикаментозное лечение. На самом деле ни одно лекарство не показало существенной стойкой пользы при лечении анорексии. Одна теория утверждает, что пациенты с анорексией становятся зависимыми от голода; известно, что эндорфины выделяются при длительном голодании. Такое голодание и связанная с ним потеря веса подкрепляют неадаптивное поведение и искаженный образ тела, которые являются краеугольными камнями расстройства пищевого поведения. Эта теория утверждает, что люди, страдающие анорексией, имеют биологическую уязвимость к зависимости от голодания. Исследования показали некоторую пользу налтрексона (антагониста опиатов) при лечении анорексии — объяснение состоит в том, что он блокирует "пик" голодания и тем самым устраняет стимул [*Luby, Marrazzi, Kinzie*, 1987]. *Иногда* помогают другие лекарства; к ним относятся антидепрессанты, нейролептики, ципрогептадин и литий (рис. 16.1). Эти препараты могут быть особенно полезны при наличии сопутствующих симптомов. Например, антидепрессанты применяются при наличии депрессивных признаков, а СИОЗС при выраженных симптомах навязчивых состояний.

Препараты для лечения расстройств пищевого поведения

Расстройство	Препарат
Анорексия	Налтрексон
	Антидепрессанты
	Нейролептики
	Ципрогептадин
	Литий
Булимия	Антидепрессанты (СИОЗС, ТЦА или ИМАО)
	Налтрексон
	Ондансетрон
	Топирамат
Компульсивное переедание	Лиздексамфетамин

Рис. 16.1

Булимия, напротив, поддается лечению лучше, когда дело доходит до фармакологических интервенций. Примерно от 40 до 70% пациентов с булимией поддаются лечению антидепрессантами. Фактически некоторые считают булимию вариантом депрессивного расстройства. Все виды антидепрессантов доказали свою эффективность, хотя следует помнить, что бупропион ("Веллбутрин") противопоказан при расстройствах пищевого поведения из-за учащения судорог. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) оказались довольно эффективными, и из-за их низкого профиля побочных эффектов их часто пробуют в первую очередь. Топирамат ("Топамакс"), противосудорожное средство, также показал свою эффективность, но из-за побочных эффектов его следует использовать только после того, как другие лекарства оказались неэффективными. В частности, топирамат может привести к значительному замедлению когнитивных функций.

Приступообразное переедание не является отдельным расстройством в DSM-5 и, таким образом, подпадает под "расстройство пищевого поведения, не определенное как специфическое". Это состояние привлекает все большее внимание у исследователей. Приступообразное переедание похоже на булимию, но происходит без компенсаторного поведения. Обычно у пациентов наблюдается некоторая степень ожирения. В дополнение к немедикаментозным методам лечения, таким как диета и тренировки, могут быть полезны несколько препаратов. Часто используются антидепрессанты (СИОЗС или бупропион). Может оказаться полезным сибутрамин, анорексигенное средство (таблетки для похудения). Кроме того, противосудорожные препараты топирамат и зонисамид показали некоторую эффективность, но, опять же, из-за побочных эффектов они используются только после того, как другие методы лечения оказались безуспешными [*Yager*, et al., 2006]. Новейшим препаратом, который может помочь от переедания, является психостимулятор лисдексамфетамин ("Виванс"). Было показано, что лиздексамфетамин, одобренный для лечения умеренного и тяжелого переедания у взрослых, снижает побуждение к перееданию, а также предотвращает рецидивы после стабилизации состояния пациентов [*Heo, Duggan*, 2017; *Hudson*, et al., 2017]. Наиболее частые побочные эффекты включают сухость во рту, бессонницу, снижение аппетита и учащенное сердцебиение.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Остаточный синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ)

СДВГ — это расстройство, которое впервые проявляется в детстве, но по крайней мере у половины тех, у кого развивается СДВГ, будут остаточные симптомы, которые сохранятся в зрелом возрасте. Часто таким взрослым людям ранее не диагностировали это расстройство, и у них наблюдаются депрессивные симптомы или проблемы в работе или отношениях. Взрослые с СДВГ могут сообщать о раздражительности, импульсивности, попадании в дорожно-транспортные происшествия, забывчивости, плохом тайм-менеджменте и трудностях с выполнением заданий. Во многих случаях взрослые с симптомами СДВГ обращаются за помощью не из-за проблем, связанных с вниманием или импульсивностью, а с жалобами по поводу неудачной карьеры, слабой успеваемости, проблем в семейной жизни и общей неудовлетворенности своей продуктивностью в нескольких сферах жизни. Симптомы СДВГ у взрослых часто остаются неявными и ошибочно воспринимаются как лень, отсутствие мотивации, низкий интеллект и незрелость. Тщательная оценка важна для распознавания остаточного СДВГ в зрелом возрасте. СДВГ подробно обсуждается в главе 25.

Самоповреждение

Самоповреждение является умышленным нанесением увечий самому себе без намерения умереть. Чаще всего встречается у 3 групп пациентов: с органическими расстройствами (включая умственные ограничения), психотическими расстройствами и расстройствами личности. Самоповреждение часто является клинической проблемой у пациентов с тяжелыми расстройствами личности, которые, например, неоднократно наносят порезы (часто довольно поверхностные) на запястья или предплечья. Когда такие пациенты наблюдают за потоком крови из пореза, им кажется, что из них исходит какое-то внутреннее напряжение. Распространенное утверждение людей, практикующих самоповреждение, заключается в том, что с физической болью от порезов легче справиться, чем с психологической болью.

В последнее время ученые стараются узнать, если ли у этого типа поведения биологическая основа. Исследования включают системы опиатов, дофамина и серотонина. Доказано, что эндорфины

(эндогенные опиаты) высвобождаются при болевой стимуляции. Антагонисты опиатов (такие как налтрексон) помогают уменьшить действия по самоповреждению [*Sandman, Kemp*, 2011; *Winchel, Stanley*, 1991]. Подобное поведение животных усиливается агонистами дофамина и снижается блокаторами дофамина. Серотонин также вовлечен в процесс, отчасти из-за сходства между самоповреждением и некоторыми формами поведения, наблюдаемыми при обсессивно-компульсивном расстройстве — непреодолимое желание совершить действие и возникающее в результате облегчение от переживания, которое следует за выполнением этого действия. Доказано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в некоторой степени полезны при лечении трихотилломании (выдергивание волос).

При самоповреждении бывают полезны самые разные препараты. К лекарственным средствам, которые иногда помогают при самоповреждении в контексте расстройства личности, относятся ингибиторы МАО, СИОЗС, карбамазепин, литий, нейролептики и бензодиазепины. Выбор препарата должен основываться на имеющихся сопутствующих симптомах. Таким образом, при наличии депрессивных признаков стоит попробовать СИОЗС; при появлении симптомов атипичной депрессии и чувствительности к отвержению — ингибиторы МАО; а при наличии психотических признаков — нейролептики. Это область, где нет четких рекомендаций по применению лекарств и нет гарантий эффективности. Методом проб и ошибок часто можно найти препарат, оказывающий значительную пользу. Однако одна лишь фармакотерапия, скорее всего, приведет к менее успешным результатам.

Когнитивные расстройства, связанные с деменцией

Деменция — это широкий термин, характеризующий как снижение когнитивных функций, так и неспособность человека эффективно ориентироваться в повседневной жизни (например, мыться, готовить, оплачивать счета). Деменция распространена примерно у 14% людей в возрасте от 71 года и старше. Приблизительно от 60 до 70% случаев когнитивных расстройств, связанных с деменцией, приходится на болезнь Альцгеймера [*Plassman*, et al., 2007]. К другим, менее распространенным когнитивным расстройствам, связанным

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

с деменцией, относятся сосудистая деменция и деменция с тельцами Леви.

Считается, что по мере старения населения растет число людей, страдающих деменцией и состояниями, связанными с ней. Однако это мнение пока точно не подтверждено исследованиями. Фактически в испытании, проведенном с участием более 21 тыс. взрослых в возрасте старше 65 лет, уровень деменции составлял примерно 12% в 2000 г. и примерно 9% в 2012 г. [*Langa*, et al., 2017]. Это снижение распространенности в течение 12 лет пока невозможно объяснить, но, вероятно, отчасти это связано с достижениями в фармацевтике, большей осведомленностью о возрастных заболеваниях и профилактикой, улучшением питания и усилением внимания к физическому и когнитивному обусловливанию в более зрелом возрасте.

Фармакологическое лечение снижения когнитивных функций при расстройствах, связанных с деменцией, в основном осуществляется с помощью ингибиторов ацетилхолинэстеразы (AChEI; ривастигмин, донепезил и галантамин). Со временем холинергические нейроны в неокортексе разрушаются, что приводит к снижению ацетилхолина — нейротрансмиттера, который, как известно, поддерживает когнитивные функции. Препараты AChEI работают за счет увеличения содержания ацетилхолина в головном мозге, блокируя ацетилхолинэстеразу — вещество, ответственное за катализирование ацетилхолина. Мемантин, антагонист рецептора глутамата N-метил-D-аспартата (NMDA), также показал свою эффективность при снижении когнитивных функций, связанном с деменцией. При лечении когнитивных расстройств, связанных с деменцией, зачастую нужны другие вещества. Например, у пациентов с деменцией может проявляться психоз, и тогда необходим прием нейролептиков. Депрессия — также довольно распространенное явление, поэтому может быть необходим прием антидепрессантов. Некоторые пациенты с деменцией проявляют агрессию и раздражительность; может быть оправданно применение нейролептика, антидепрессанта или того и другого.

Ожирение

Для лечения ожирения недавно были разработаны новые фармакологические методы. Их не следует использовать в качестве единственного средства лечения ожирения, но они могут быть полезными

дополнениями к другим формам терапии, таким как физические упражнения, диетические ограничения и изменение привычек в целом. Ожирение обычно определяется как индекс массы тела (рассчитанный путем деления веса в килограммах на рост в метрах в квадрате), превышающий показатель в 30 баллов. Фентермин ("Фастин", "Ионамин") является стимулятором, который может вызвать беспокойство и бессонницу, и его следует использовать с осторожностью при приеме вместе с антидепрессантами, особенно с СИОЗС. Сибутрамин ("Меридиа") является ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина с некоторой продемонстрированной эффективностью [*Hanotin*, et al., 1998]. Это может вызвать повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления. Орлистат — еще одно лекарство от ожирения, которое препятствует перевариванию и всасыванию жира. Он ингибирует фермент липазу, поэтому около одной трети пищевых жиров не всасывается [*Drent, van der Veen*, 1993]. Самым новым лекарством от ожирения, появившимся на рынке, является "Контрейв". Смесь антидепрессанта бупропиона и антагониста опиоидных рецепторов налтрексона в составе "Контрейв" снижает аппетит и тягу к еде, а в сочетании с низкокалорийной диетой его прием может привести к значительной потере веса [*Sherman, Ungureanu, Rey*, 2016]. Другие, относительно новые лекарства для контроля веса включают комбинацию фентермин/топирамат, также это "Ксимиа" и лорказерин ("Белвик"), агонист рецепторов серотонина 2С.

Агрессия

Агрессия, включая раздражительность, враждебность или жестокое поведение, обычно является симптомом психического или неврологического расстройства. Ниже приведен список некоторых примеров таких расстройств.

- СДВГ.
- Приступы гнева.
- Антисоциальное расстройство личности.
- Пограничное расстройство личности.
- Расстройства поведения.
- Бред.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

- Деменция.
- Депрессия.
- Эксплотивное расстройство.
- Умственные ограничения.
- Мания.
- Агрессия, вызванная лекарствами.
- Параноидальное расстройство.
- Постконтузионный синдром.
- Шизофрения.
- Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ.
- Височная эпилепсия.

В этих случаях предпочтительной стратегией является лечение ведущего заболевания. Было доказано [*Fava, Anderson, Rusenbaum*, 1993], что некоторые вспышки гнева могут быть похожи на приступы паники, но если человек начинает бороться или гневаться, а не бояться или бежать. Показано, что агрессия поддается лечению антидепрессантами. Кроме того, рядом перечислен ряд лекарственных препаратов, которые обладают в некоторой степени неспецифическим действием против агрессии. При выборе лекарства полезно выбирать нужное на основе связанных характеристик.

Тип препарата	Связанные характеристики
Противосудорожные препараты (например, вальпроат, карбамазепин)	Лабильное настроение, плохой контроль импульсов, органические состояния
Нейролептики	Дезорганизованное поведение
Бета-адреноблокаторы (например, пропранолол)	Органические состояние (например, деменция)
Буспирон	Органические состояния
Клонидин	Беспокойство, возбуждение
Литий	Лабильное настроение, импульсивность
СИОЗС	Приступы гнева

Хроническая боль

Доказано, что антидепрессанты часто помогают при хронических болевых синдромах. Эти лекарства эффективны только при хронической боли, но не при острой. Они помогают уменьшить боль и усиливают действие наркотических анальгетиков. Циклические антидепрессанты (например, амитриптилин, доксепин, нортриптилин и дулоксетин или "Симбалта") изучены лучше всего и имеют наиболее убедительные доказательства. Если депрессии нет, эффективными могут быть дозы антидепрессантов ниже обычных. Венлафаксин и дулоксетин также эффективны, потому что они влияют как на серотонин, так и на норадреналин, подобно циклическим антидепрессантам. Есть несколько исследований, показывающих эффективность СИОЗС, но некоторые испытания этого не подтверждают.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Часть III
Лекарственные препараты

В части III рассматриваются различные классы психофармпрепаратов, а также их дозировка и необходимость применения, побочные эффекты и механизм действия (где и насколько это установлено). Также включены меры предосторожности для мониторинга воздействия лекарственных препаратов и их уровней в сыворотке. Здесь же указаны рекомендации по информированию пациентов и их семей о воздействии и побочных эффектах этих лекарств.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

17

Антидепрессанты

Термин *антидепрессанты* относится к широкой и крайне важной группе лекарств, используемых для лечения депрессии. В последние годы специалисты все чаще выписывают рецепты на них, популярность и известность антидепрессантов значительно возросли. Это распространение связано с повышением осведомленности о депрессии и уменьшением неприятных побочных эффектов от новых препаратов.

Антидепрессанты были впервые разработаны в 1950-х гг. Тогда установили, что ипрониазид, средство, используемое для лечения туберкулеза, улучшает настроение. В конечном итоге обнаружилось, что он является ингибитором моноаминоксидазы (МАО) — фермента, расщепляющего катехоламины (дофамин, норадреналин и серотонин) в нейронах. Это привело к разработке целого класса антидепрессантов: ингибиторов моноаминоксидазы, или ИМАО.

Примерно в то же время был впервые создан препарат имипрамин. Первоначально он был разработан как фенотиазин (нейролептик), но оказалось, что он обладает антидепрессивными свойствами. Вскоре появился амитриптилин, а затем и другие "трициклические" и "гетероциклические" антидепрессанты.

В настоящее время существует по крайней мере 6 основных групп антидепрессантов: циклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), ингибиторы обратного захвата норадреналина (ИОЗН), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) и атипичные препараты. Кроме того, иногда для лечения депрессии используются стимуляторы (такие как риталин или декседрин) и атипичные нейролептики (такие как "Абилифай" и "Сероквель"). Также есть информация об использовании буспирона ("Буспар", "Спитамин").

Несмотря на наши знания о некоторых важных механизмах действия этих лекарств, мы до сих пор не знаем, как именно они облегчают симптомы депрессии. Предполагается, что они запускают процесс, который приводит к нейроэндокринным эффектам, например снижению рилизинг-фактора кортикотропина в результате увеличения моноаминов в головном мозге и/или через внутриклеточные вторичные посредники к увеличению BDNF (нейротрофического фактора мозга), что приводит к улучшению [*Musselman*, et al., 1998; *Stahl*, 2013].

Типы антидепрессантов

Трициклические препараты

В течение многих лет трициклические антидепрессанты (ТЦА) и гетероциклические препараты были основой лечения большого депрессивного расстройства. Ниже приводится список фирменных названий.

Циклические антидепрессанты

Общее название	Фирменное название
Амитриптилин	"Элавил"
Кломипрамин	"Анафранил"
Дезипрамин	"Норпрамин"
Доксепин	"Силенор"
Имипрамин	"Тофранил", "Мелипрамин"
Нортриптилин	"Памелор", "Авентил"
Тразодон	"Олептро", "Триттико"

Доказано, что ни один из антидепрессантов не превосходит другой, но они значительно различаются в том, что касается побочных эффектов. Все трициклические препараты имеют похожие побочные эффекты, но они проявляются в разной степени. Эти побочные эффекты можно сгруппировать следующим образом.

- Антихолинергические.
- Адренергические.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

- Антигистаминные.
- Разные.

Трициклические препараты считаются "грязными" препаратами, поскольку вступают в реакцию с множеством рецепторов, помимо рецептора, отвечающего за терапевтический эффект, что приводит к большому числу побочных эффектов (рис. 17.1). Антихолинергические побочные эффекты варьируются от неприятных (сухость во рту, сухая кожа, помутнение зрения и запор) до серьезных (паралитическая непроходимость кишечника, полная остановка кишечника, что может привести к разрыву тканей и даже смерти; задержка мочи или невозможность мочеиспускания, что в серьезных случаях может привести к разрыву мочевого пузыря). Адренергические побочные эффекты включают потоотделение, сексуальную дисфункцию и ортостатическую гипотензию — внезапное падение артериального давления при вставании и ощущение головокружения. Это состояние может привести к падению, переломам и травмам головы, что может иметь серьезные физиологические последствия, особенно у пожилых людей. Антигистаминные эффекты включают седативный эффект и увеличение веса. Разные побочные эффекты включают снижение порога судорожной готовности, сердечную аритмию, гепатит, агранулоцитоз, сыпь, потоотделение, беспокойство и учащенное сердцебиение. Трицикличные препараты довольно токсичны, и даже небольшая передозировка может привести к летальному исходу, поэтому их обычно не назначают пациентам со склонностью к суициду.

Побочные эффекты циклических антидепрессантов

	Антихолинергические	Седативные	Ортостатические
Амитриптилин	++++	++++	++++
Кломипрамин	+++	+++	++
Дезипрамин	+	+/0	+
Доксепин	++++	++++	+++
Имипрамин	++	++	++
Тразодон	0	++++	++

Рис. 17.1

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

СИОЗС — это новый класс антидепрессантов. Они широко используются, потому что, как правило, так же эффективны, как и трициклики, но имеют значительно меньше побочных эффектов и более безопасны при передозировке. Первым СИОЗС, поступившим в продажу, был флуоксетин ("Прозак"). Пятью новыми препаратами являются циталопрам ("Ципрамил"), эсциталопрам ("Селектра"), флувоксамин ("Феварин"), пароксетин ("Паксил") и сертралин ("Золофт"). У них похожие побочные эффекты, но проявляются в разной степени (рис. 17.2). В отличие от трициклических антидепрессантов, они относительно "чисты" и очень мало взаимодействуют с другими рецепторами, кроме рецептора обратного захвата серотонина 5-НТ. Их побочные эффекты, как правило, связаны с повышенной активностью серотонина: тошнота, желудочно-кишечные расстройства, потоотделение, беспокойство, бессонница, головная боль, возбужденное состояние и сексуальная дисфункция. Они могут иметь очень легкие антихолинергические побочные эффекты и могут вызывать сухость во рту, седативный эффект и помутнение зрения ("Паксил" обладает умеренными антихолинергическими эффектами). Такие побочные эффекты обычно значительно менее выражены, чем те, которые наблюдаются при приеме циклических антидепрессантов. После нескольких месяцев лечения у пациентов, принимающих СИОЗС, может развиться синдром, включающий потерю энергии, пассивность, когнитивное уплощение, апатию, снижение ощущения радости и снижение либидо. Это напоминает состояние депрессии, от которого они должны лечить, но не является тем же самым. При тщательном наблюдении за пациентом специалисты могут это заметить и добавить прием бупропиона или другого стимулятора, например метилфенидата или модафинила.

Сексуальная дисфункция, задержка или отсутствие эякуляции у мужчин и аноргазмия у мужчин и женщин — частые побочные эффекты СИОЗС. Снижение либидо также может быть вызвано СИОЗС. Эти побочные эффекты часто могут быть уменьшены за счет снижения дозы или использования других препаратов в качестве антидотов, таких как "Виагра", ципрогептадин или бупропион.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Побочные эффекты СИОЗС и атипичных антидепрессантов

	Тревога	Седативный эффект	Бессонница	Тошнота	Сексуальная дисфункция
СИОЗС					
Циталопрам	+	0	+	+	+
Эсциталопрам	+	0	+	+	+
Флуоксетин	++	±	++	+	++
Флувоксамин	±	++	±	++	++
Пароксетин	±	++	±	+	++
Сертралин	+	+	+	++	++
СИОЗСН					
Десвенлафаксин	+	+	+	++	+
Дулоксетин	+	+	+	+	+
Миртазапин	±	++	±	+	++
Левомилнаципран	+	+	+	++	+
Левомилнаципран	+	+	+	++	+
ИОЗН					
Атомоксетин	+	++	±	+	0
Атипичные					
Бупропион	++	±	+	+	0
Нефазодон	±	±	+	+	±
Вилазодон	±	±	+	+	±
Вортиоксетин	+	+	±	+	±

Рис. 17.2

Еще одно различие между антидепрессантами — это период их полувыведения. Период полувыведения пароксетина составляет примерно один день, сертралина — 1-2 дня, а флуоксетина — 7–10 дней. Длительный период полувыведения является преимуществом для поддержания стабильного уровня вещества в крови, но может быть недостатком при прекращении приема лекарства. Для достижения устойчивого состояния при приеме флуоксетина требуется 6 недель, а после отмены — также 6 недель, чтобы вывести его из организма.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) являются антидепрессантами двойного действия, влияющими как на серотонин, так и на норадреналин. СИОЗСН включают венлафаксин ("Эффексор"), десвенлафаксин ("Пристик"), дулоксетин ("Симбалта"), левомилнаципран ("Фетцима") и миртазапин ("Ремерон"). Венлафаксин и дулоксетин являются блокаторами обратного захвата как серотонина, так и норадреналина, а миртазапин является блокатором альфа-2-адренорецепторов, вызывающим повышенную активность серотонина и норадреналина. Некоторые из более старых циклических антидепрессантов также имеют двойное действие, но они не включены сюда, поскольку обладают множеством других эффектов. Имеются данные о том, что дулоксетин, венлафаксин и миртазапин несколько более эффективны, чем СИОЗС при лечении большого депрессивного расстройства [*Clerc*, *Ruimy*, *Verdeau-Palles*, 1994; *Thase*, 2008; *Wheatley*, et al., 1998] и, как полагают, действуют быстрее у некоторых пациентов [*Jain*, 2004]. Однако дулоксетин, венлафаксин и миртазапин имеют дополнительные побочные эффекты по сравнению с СИОЗС.

Ингибиторы обратного захвата норадреналина (ИОЗН)

Атомоксетин ("Страттера") — это лекарство, одобренное управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения СДВГ. Это селективный блокатор обратного захвата норадреналина. Препарат не одобрен FDA для лечения депрессии, но его фармакологическое действие аналогично антидепрессанту, и подтверждается, что он обладает антидепрессивным действием. Ребоксетин ("Вестра") — антидепрессант ИОЗН, доступный в Европе, но в настоящее время недоступный в США. Как класс, ИОЗН имеют тенденцию быть особенно эффективными для поднятия уровня энергии и улучшения когнитивных функций, и они практически не влияют на сексуальную функцию. С другой стороны, они могут вызывать беспокойство, потерю аппетита, сексуальную дисфункцию и, как это ни парадоксально, дают иногда седативный эффект.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Атипичные антидепрессанты

Бупропион ("Веллбутрин") — антидепрессант с уникальными свойствами. Наряду с миртазапином (см. выше) он является одним из препаратов, механизм действия которого не *заключается* в ингибировании обратного захвата. Похоже, что он действует комплексным образом на повышение норадренергической активности. Кроме того, препарат обладает слабой дофаминергической активностью, что приводит к некоторому стимулирующему эффекту. У него есть побочные эффекты, проявляющиеся в форме беспокойства и бессонницы. Антидепрессант привлек большое внимание из-за его тенденции к снижению порога судорожной готовности у пациентов с расстройствами пищевого поведения. Однако новые препараты с замедленным высвобождением ("Веллбутрин SR" и "Веллбутрин XL") не представляют этой проблемы больше, чем другие антидепрессанты, если их вводить в дозах 300 мг или меньше в день. Обратите внимание: все антидепрессанты в некоторой степени снижают порог судорожной готовности. Бупропион также является одним из наиболее распространенных препаратов, используемых для усиления СИОЗС, и имеет дополнительную положительную особенность, заключающуюся в меньшем количестве побочных эффектов, связанных с сексуальной дисфункцией, а у некоторых пациентов может обратить вспять действие СИОЗС и уменьшить сексуальную дисфункцию, вызванную СИОЗСН.

Нефазодон ("Серзон"), как и венлафаксин, является антидепрессантом, влияющим на несколько систем нейротрансмиттеров. Как и тразодон, нефазодон является мощным блокатором рецепторов 5-HT2A. Кроме того, это ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота, головная боль, беспокойство, седативный эффект и головокружение. Препарат вступает в лекарственные взаимодействия, и есть предупреждение относительно его использования с "Ксанаксом". "Серзон" также может иметь токсическое действие на печень, в редких случаях это способно привести к печеночной недостаточности. В настоящее время препарат доступен только в виде дженериков. Из-за опасений по поводу токсического воздействия на печень нефазодон редко используется при депрессии в Соединенных Штатах, даже несмотря на то, что риск печеночной дисфункции очень низок, а лекарство показало свою эффективность, особенно при устойчивой к лечению

депрессии с другими сопутствующими психическими расстройствами [*Taylor, Prather*, 2003; *Sajatovic*, et al., 1999].

Буспирон ("Спитамин") — это лекарство, используемое в основном для лечения тревоги. Однако есть несколько подтверждений его эффективности в качестве антидепрессанта в более высоких дозах (от 40 до 60 мг в день и выше). В исследовании STAR-D (при поддержке Национального института ментального здоровья США) авторы доказали, что буспирон является эффективным усиливающим препаратом. У него есть побочные эффекты в виде беспокойства (как это ни парадоксально), тошноты, головной боли и головокружения.

Вилазодон ("Виибрид") — это СИОЗС и частичный агонист 5-НТ1А. Эти фармакодинамические характеристики предполагают, что, помимо антидепрессивного действия вилазодон, вероятно, будет эффективен при лечении тревожности. Существует мало исследований, указывающих на то, что вилазодон более эффективен, чем СИОЗС или СИОЗСН; однако, как ни странно, отмечается меньшее количество побочных эффектов в виде сексуальной дисфункции.

"Бринтелликс" (вортиоксетин) — это в первую очередь СИОЗС, но, по-видимому, он оказывает умеренное влияние на дофамин. "Бринтелликс" может спровоцировать потерю энергии и апатию; однако это относительно новый препарат, и его фактическое действие еще предстоит выяснить. Как и в случае вилазодона, пока проведено мало исследований, указывающих на то, что вортиоксетин более эффективен, чем другие антидепрессанты, но считается: он реже вызывает сексуальную дисфункцию.

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Ингибиторы МАО представляют собой группу антидепрессантов, которые в настоящее время используются в основном, когда другие антидепрессанты не помогают при большом депрессивном и паническом расстройствах. Отчасти это связано с риском гипертонической реакции. ИМАО могут вызвать резкое и внезапное повышение артериального давления, что потенциально может привести к кровоизлиянию в мозг или даже смерти. Такая реакция может быть вызвана употреблением в пищу продуктов с высоким содержанием тирамина (рис. 17.3) или приемом симпатомиметических препаратов (например, стимуляторов), таких как деконгестанты, психостимуляторы

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

и некоторые антидепрессанты[1]. Таким образом, людям, принимающим ИМАО, рекомендуется носить специальный браслет для отслеживания базового состояния и немедленно обращаться за медицинской помощью при первых признаках гипертонической реакции (сильная, ноющая головная боль в затылке). В одном исследовании с участием 182 человек, принимавших ИМАО, выявили 12 гипертонических реакций без смертельных исходов, что составляет около 7% [*Rabkin*, et al., 1985]. Помимо гипертонических реакций, которые, к счастью, встречаются редко, существует ряд других неприятных побочных эффектов. Также среди них — седативное влияние, бессонница, возбуждение, спутанность сознания, ортостатические симптомы и отек.

Фенелзин ("Нардил") и транилципромин ("Парнат") являются двумя наиболее распространенными ИМАО. Эти два относительно новых ИМАО имеют сниженный риск гипертонической реакции. Селегилин ("Депренил" и "Энсам", трансдермальный пластырь) представляет собой ингибитор МАО-В (ингибирует МАО типа В), используется при лечении болезни Паркинсона и может быть особенно полезен для лечения депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона или при депрессии, резистентной к лечению. "Энсам" — это трансдермальный пластырь, одобренный FDA для лечения депрессии. При нормальной терапевтической дозе обычно требуются диетические ограничения из-за избирательности воздействия препарата. Меклобемид, обратимый ингибитор МАО-А, в настоящее время используется в Европе, Канаде и Австралии, но недоступен в США.

Стимуляторы

Стимуляторы использовались в качестве антидепрессантов в течение многих лет, особенно декстроамфетамин ("Декседрин") и метилфенидат ("Риталин"). Стимуляторы могут быть весьма эффективными в качестве усиливающих агентов для антидепрессантов, особенно при таких симптомах, как апатия, потеря мотивации, низкий уровень энергии и снижение положительного аффекта. У них есть побочные эффекты в виде беспокойства, бессонницы, возбуждения и подавления аппетита. Когда они используются при депрессии, их следует принимать только утром или рано днем, чтобы избежать бессонницы ночью.

---

[1] В исследовании Бика и Антонина [*Bieck*, *Antonin*, 1988] у 50% пациентов, принимавших транилципромин ("Парнат"), наблюдалась значительная гипертоническая реакция на прием 8 мг тирамина.

Содержание тирамина в пищевых продуктах

Продукты	Содержание тирамина на порцию
Рыба	
Икра пинагора	0,2 мг/50 г
Маринованная сельдь (а)	незначительное
Копченый лосось	незначительное
Мусс из лосося	0,7 мг/30 г
Мясо и колбаса	
Салями	5,6 мг/30 г
Мортаделла	5,5 мг/30 г
Сушеная колбаса	3,8 мг/30 г
Куриная печень	1,5 мг/30 г
Болонья	1,0 мг/30 г
Колбаса длительного хранения	0,9 мг/30 г
Копченое мясо	0,5 мг/30 г
Солонина	0,3 мг/30 г
Польские колбаски	0,2 мг/30 г
Фрукты	
Авокадо	Незначительное
Банан	Незначительное
Банановая кожура	1,424 мг/плод
Изюм	Незначительное
Инжир	Незначительное
Другие	
Мармит, концентрированный дрожжевой экстракт	6,45 мг/10 г
Квашеная капуста	13,87 мг
Бульонная смесь из говядины	231,25 мг/упаковка
Говяжий бульон в кубиках	102 мг/куб.
Соевый соус	0,2 мг/10 мл
Йогурт*	Незначительное
Фавовые бобы*	Незначительное
Пиво**	0,3–1,5 мг
Вино	0–0,5 мг

*Ранее считалось, что содержит больше тирамина.

**Некоторые сорта пива недавно были идентифицированы как имеющие опасно высокое содержание тирамина [*Tailor*, et al., 1994].

Источник: [*Shulman*, et al., 1989].

Рис. 17.3

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Механизм действия

Антидепрессанты, как правило, оказывают терапевтический эффект, блокируя обратный захват одного или нескольких нейротрансмиттеров (норадреналина, серотонина и дофамина), что приводит к уменьшению (снижению регуляции) количества постсинаптических рецепторов — обычно в пределах от 7 до 21 дня, что совпадает с проявлением клинического эффекта (глава 3). Считается, что подавление постсинаптических рецепторов является частью сложной серии воздействий с вовлечением вторичных посредников, которые приводят к включению и выключению выбранных генов и транскрипции мРНК. ИМАО блокируют моноаминоксидазу, которая метаболизирует и устраняет NE, 5-HT и DA, накопленные в нервном окончании пресинаптического нейрона, тем самым делая доступным больше моноаминов. Стимуляторы увеличивают выброс катехоламинов. Буспирон — блокатор рецепторов 5-HT1A.

Антидепрессанты обычно дают эффект в течение 2–4 недель. После появления терапевтического эффекта важно, чтобы пациент продолжал прием препарата в течение как минимум 6 месяцев. Прекращение приема менее чем через 6 месяцев может привести к рецидиву. При лечении первой депрессии у пациента разумно постепенно прекращать прием лекарства через 6–12 месяцев. Если у пациента было два или более эпизодов депрессии, вероятно, лучше продолжить лечение, потому что вероятность рецидива высока (от 70 до 80% или более). Недавние исследования также показали, что последующие эпизоды депрессии могут меньше поддаваться лечению и протекать значительно тяжелее. Интервал между эпизодами также сокращается у пациентов с множественными рецидивами. Поэтому в таких случаях лучшим лечением является предотвращение рецидива путем продолжения приема лекарств. Это не означает, что пациент должен продолжать принимать лекарства всю жизнь; однако преждевременное прекращение приема может иметь серьезные последствия. Важно научить пациента работать в тесном контакте с лечащим врачом, если пациент решил прекратить прием лекарств.

Еще одно соображение при лечении депрессии после начальной фазы — лечение до ремиссии, а не до облегчения симптомов. Клинические исследования обычно рассматривают уменьшение симптомов на 50% (обычно по шкале оценки депрессии Гамильтона)

в качестве критерия реакции на лечение. Однако люди даже с таким уровнем реакции все еще могут находиться в значительной депрессии. Они могут чувствовать себя лучше, но их социальное или профессиональное функционирование по-прежнему снижено. Лечение до ремиссии (по шкале Гамильтона — 7 баллов или меньше) может потребовать назначения дополнительных усиливающих препаратов или перехода на другой антидепрессант (рис. 17.4).

Сравнение антидепрессантов

"Целекса" (циталопрам)

Преимущества: минимальное подтвержденное взаимодействие с другими лекарствами. Миснимальный седативный эффект/увеличение веса.

Недостатки: поначалу может вызывать беспокойство. В дозах выше 40 мг в сутки может вызвать нарушение сердечной проводимости.

"Цимбалта" (дулоксетин)

Преимущества: эффективен при тяжелой депрессии. Может устранить хроническую боль.

Недостатки: может вызывать тошноту, оказывает седативное действие.

"Эффексор" (венлафаксин)

Преимущества: хорошо помогает при тяжелой депрессии, социальной тревожности, ГТР и, возможно, хронической боли.

Недостатки: может вызвать гипертонию. Сильные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

"Фетцима" (левомилнаципран)

Преимущества: относительно новый СИОЗСН, представляющий собой альтернативу другим препаратов того же класса, когда они не переносятся/не эффективны.

Недостатки: тошнота, тахикардия, эректильная дисфункция.

"Лексапро" (эсциталопрам)

Преимущества: минимальное подтвержденное взаимодействие с другими лекарствами и минимальное седативное действие/увеличение веса.

Недостатки: поначалу может вызывать беспокойство.

Ингибиторы МАО

Преимущества: особенно эффективны при депрессиях, устойчивых к лечению.

Недостатки: взаимодействие с лекарствами и некоторыми продуктами может быть опасным.

"Паксил" (пароксетин)

Преимущества: хорошее успокаивающее действие, эффективен при бессоннице.

Недостатки: усиленные симптомы отмены, увеличение веса, риски сексуальной дисфункции, может взаимодействовать с другими лекарствами. Противопоказан при беременности.

Рис. 17.4

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

"Пристик" (десвенлафаксин)

Преимущества: метаболит "Эффексора". Дает меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ. Может помочь при тяжелой депрессии.

Недостатки: может усилить артериальную гипертензию.

"Прозак" (флуоксетин)

Преимущества: активирует (повышает уровень энергии), длительный период полувыведения.

Недостатки: может вызвать первоначальную активацию (беспокойство), которая проходит через неделю или две. Может взаимодействовать с другими лекарствами.

"Ремерон" (миртазапин)

Преимущества: хорошо помогает при тяжелой депрессии, бессоннице, меньше рисков возникновения сексуальной дисфункции. Показан для лечения пожилых пациентов с депрессией, у которых часто наблюдается снижение когнитивных функций и заметная потеря веса.

Недостатки: значительное увеличение веса и седативный эффект.

"Серзон" (нефазодон)

Преимущества: хорошо снимает беспокойство. Меньше побочных эффектов сексуального характера.

Недостатки: значительный седативный эффект и склонность к лекарственным взаимодействиям. Выявлены редкие случаи повреждения печени.

"Страттера" (атомоксетин)

Преимущества: полезен при когнитивных симптомах. Минимальные сексуальные побочные эффекты.

Недостатки: может вызывать седативный эффект или беспокойство.

"Бринтелликс" (вортиоксетин)

Преимущества: улучшение когнитивных функций, а также уменьшение тревожности и ангедонии.

Недостатки: нарушение работы желудочно-кишечного тракта.

"Виибрид" (вилазодон)

Преимущества: может лечить сопутствующее беспокойство.

Недостатки: несмотря на потенциальное снижение тревожности, может привести к кратковременному усилению беспокойству (т.е. к активации).

"Веллбутрин" (бупропион)

Преимущества: придает энергию, мало побочных эффектов сексуального характера, меньшая прибавка в весе.

Недостатки: может усилить беспокойство и бессонницу, повысить артериальное давление. Может вызывать судороги, особенно при дозах более 400 мг/сут.

"Золофт" (сертралин)

Преимущества: не обладает сильным успокаивающим действием и не вызывает беспокойства. Лекарственное взаимодействие возможно, но считается редким.

Недостатки: может иметь побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и сексуального характера.

***Рис. 17.4** (окончание)*

Дозировка и побочные эффекты

Чтобы лекарства были эффективными, их необходимо принимать в адекватной дозе (рис. 17.5) в течение соответствующего периода времени. Похоже, существует пороговый эффект, при котором субтерапевтические дозы приносят мало пользы или не приносят ее вообще. Однако достижение эффективной дозировки может быть затруднено из-за побочных эффектов.

Первоначально вы увидите только побочные эффекты. В течение 1-2 недель часто развивается толерантность к побочным эффектам, и дозировка может быть увеличена. Всегда рекомендуется начинать с очень низкой дозы (от 5 до 10 мг флуоксетина или 37,5 мг венлафаксина), если человек особенно чувствителен к побочным эффектам. Крайне важно начинать с более низкой дозы при использовании антидепрессантов для лечения тревоги, поскольку многие антидепрессанты могут усиливать тревогу. Даже одна серьезная реакция на лекарство может иметь разрушительные последствия для терапевтического альянса и желания пациента продолжать курс лечения.

Что касается СИОЗС, то тошноту часто можно контролировать, принимая лекарство во время еды или выпивая имбирный напиток. При бессоннице стоит принимать лекарства только утром, а иногда добавлять препарат с седативным эффектом, например тразодон, перед сном. Беспокойство можно уменьшить, отказавшись от кофеина и пероральных противоотечных препаратов, а также кратковременно используя бензодиазепины или другие анксиолитические препараты. Седативный эффект можно уменьшить, если принимать лекарство перед сном. Сексуальную дисфункцию часто можно убрать дополнительными лекарствами, такими как "Виагра" или "Веллбутрин".

Для трициклических препаратов сухость во рту является обычным явлением, ее можно снять за счет увеличения выпиваемой воды, жевательной резинки или "синтетической слюны" (можно приобрести в аптеке). Запор можно лечить с помощью слабительных, таких как "Метамуцил" или "DSS". Ортостатические симптомы можно контролировать, избегая обезвоживания, добавляя соль в еду, медленно вставая и держась за что-то в течение нескольких секунд.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Дозы антидепрессантов*

Препарат	Доза (мг/сут.)
Циклические	
Амитриптилин	75–300
Кломипрамин	75–200
Дезипрамин	75–300
Имипрамин	75–300
Нортриптилин	50–150
Тразодон	150–400
СИОЗС	
Циталопрам	10–40
Эсциталопрам	5–20
Флуоксетин	20–80
Флувоксамин	50–300
Пароксетин	20–60
Сертралин	50–200
Атипичные, СИОЗСН, ИОЗН	
Атомоксетин	60–120
Бупропион SR и XL	150–400
Десвенлафаксин	50–400
Дулоксетин 20–100	20–100
Левомилнаципран	40–120
Миртазапин	15–45
Нефазодон	100–600
Венлафаксин XR	75–350
Вилазодон	10–40
Вортиоксетин 10–20	10–20
ИМАО	
Фенелзин	30–90
Селегилин трансдермальный	6–12
Транилципромин	20–60

*Дозы для детей и подростков — см. приложение 2.

Рис. 17.5

Для управления другими побочными эффектами можно предпринять гораздо больше мер, но они выходят за рамки этой книги. Когда эти стратегии не работают, и пациент жалуется на неприятные или непереносимые побочные эффекты, можно уменьшить дозировку (что может привести к снижению пользы от лекарства) или перейти на другой препарат, как описано в следующем разделе. Для получения дополнительной информации о том, как управлять побочными эффектами от психотропных лекарств, см. книгу Джозефа Голдберга и Кэрри Эрнст *Managing the Side Effects of Psychotropic Medications* [*Goldberg, Ernst*, 2018].

Подбор препаратов

При выборе антидепрессанта необходимо учитывать ряд факторов. Одним из важных соображений является предыдущая реакция человека на лекарства, если таковые были, и его семейный анамнез реакции на разные соединения (если член семьи реагировал на конкретное лекарство в прошлом, то пациент с большей вероятностью тоже среагирует на это лекарство, поскольку присутствует генетический фактор). Еще одно важное соображение — наличие сопутствующих симптомов и других заболеваний; например, есть ли у человека панические атаки, ОКР или посттравматическое стрессовое расстройство? Следует учитывать, может ли человек иметь биполярное расстройство, потому что лечение антидепрессантами может вызвать маниакальный эпизод в отсутствие препарата против мании (см. главу 18).

За исключением, возможно, тяжелой и меланхолической депрессии (при которой антидепрессанты двойного действия оказываются более эффективными), все антидепрессанты имеют одинаковую эффективность. Итак, следующее соображение — минимизировать нежелательные побочные эффекты.

Вероятно, из-за чувства безнадежности и пессимизма пациенты с депрессией особенно склонны преждевременно прекращать прием лекарств. Это особенно актуально, когда они сталкиваются со значительными побочными эффектами. Таким образом, выбор антидепрессанта с минимальными побочными эффектами становится важной частью обеспечения адекватной проверки лекарства. С другой стороны, иногда препарат выбирают именно на основании его побочных эффектов. Таким образом, если пациент жалуется на беспокойство и бессонницу, вы можете добавить седативные вещества.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Или, наоборот, если человек жалуется на недостаток энергии, вы можете выбрать антидепрессант, не вызывающий седативного эффекта, или бодрящий. Большинство профессионалов считают, что из-за безопасности, эффективности и отсутствия побочных эффектов СИОЗС или один из новых антидепрессантов являются препаратами первого выбора при лечении депрессии. ТЦА теперь применяются, лишь когда другие, более безопасные антидепрессанты оказываются неэффективными. Когда они используются, предпочтительны вторичные амины (относится к химической структуре), амоксепин, дезипрамин, мапротилин и нортриптилин, поскольку они обладают меньшими побочными эффектами.

При подборе препарата также важно учитывать стоимость. Большинство антидепрессантов относительно недороги, за исключением тех, на которые срок действия патента еще не истек. Фармацевтические компании могут со временем завышать цены, предоставляя сначала бесплатные образцы или лекарства по сниженной цене. Однако, как только бесплатные образцы станут недоступны или пациент лишится скидки на лекарства, возрастет вероятность досрочного прекращения приема.

Какой бы антидепрессант ни был выбран изначально, может возникнуть вопрос: что попробовать, если первый не подействует? И как понять, что препарат не действует? Прежде чем отказываться от одного лекарства ради другого, важно, чтобы пациент прошел "адекватную" клиническую проверку. Это означает адекватное время приема адекватной дозы — не менее 4 недель, а некоторые исследования предписывают от 8 до 12 недель, потому что есть небольшой процент людей, у которых реакция проявляется с задержкой. Но тогда что значит адекватная доза: обычная доза, например 20 мг флуоксетина, или максимально переносимая доза? Для этого можно провести анализ концентрации вещества в крови (рис. 17.6). Также необходимо учитывать точное соблюдение режима лечения пациентом.

Уровни концентрации антидепрессантов в крови

Препарат в плазме	Концентрация (мг/мл)
Амитриптилин	100–250
Бупропион	25–100
Кломипрамин	200–300
Дезипрамин	100–250
Флуоксетин	200–700
Имипрамин	200–300
Нортриптилин	50–150
Сертралин	32–190
Тразодон	800–1600

Рис. 17.6

Программа STAR-D (**S**equenced **T**reatment **Str**ategies for **R**educing **D**epression — Стратегии последовательного лечения для уменьшения депрессии) выявила некоторое преимущество от *перехода на другой* класс антидепрессантов (т.е. при изначальном лечении СИОЗС переход на ИОЗН или ингибитор обратного захвата дофамина, например бупропион) по сравнению с *переходом внутри* класса (т.е. с одного СИОЗС на другой). Еще более эффективная стратегия — это увеличение дозы или усиление другими препаратами (обсуждается далее в разделе "Депрессия, устойчивая к лечению").

При выборе антидепрессанта стоит учитывать определенные типы пациентов (рис. 17.7).

Этапы лечения

Лечение большого депрессивного расстройства полезно проводить в три стадии.

Первая помощь: начинается с первой дозы и продолжается до тех пор, пока у пациента не исчезнут симптомы (по протоколу это может длиться от 6 до 8 недель) — купирующая стадия.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Особые соображения при подборе антидепрессантов

Тип пациента	**Выбор препарата**
Тревожный	СИОЗС, СИОЗСН
Со снижением уровня энергии	бупропион или ИОЗН
Атипичный	СИОЗС, ИМАО или бупропион (нужно проверить на возможное биполярное расстройство)
Дети	СИОЗС
Сочетания, которых следует избегать	
Увеличение веса	ТЦА, миртазапин
Судорожное расстройство	бупропион (дозы более 300 мг/сут.)
Болезни сердца	ТЦА
Пожилой возраст	ТЦА
Коморбидность	
Выраженная раздражительность	СИОЗС
ОКР	СИОЗС, кломипрамин
Паническое расстройство	Все антидепрессанты, кроме бупропиона
Хроническая боль	ТЦА, венлафаксин, дулоксетин
Дистимия	СИОЗС
Высокий суицидальный риск	Токсичные препараты (особенно избегать ТЦА, ИМАО)
Предменструальная дисфория	СИОЗС
Психотические расстройства	"Симбиакс", (оланзапин в комбинации с флуоксетином), венлафаксин, ТЦА
Тяжелые, рецедивирующие депрессии	СИОЗСН или комбинация СИОЗС/бупропион

Рис. 17.7

Поддерживающее лечение: во избежание острого рецидива настоятельно рекомендуется, чтобы пациенты продолжали лечение в течение как минимум 6 месяцев после купирующей стадии. Оптимальным считается период от 9 до 12 месяцев. Кроме того, недавние исследования показывают, что следует принимать препараты в этот период в той же дозе, что и во время купирующей стадии. Дополнительные лекарства также следует сохранять в той же дозе.

Не забывайте, что пациента нужно лечить до ремиссии, а не только до улучшения.

Профилактическое лечение: предотвращение рецидивов является важным аспектом лечения, особенно, как считается, у тех пациентов, у которых происходили рецидивирующие эпизоды (или у тех, кто имеет такой риск). Непрерывное (пожизненное) лечение обеспечивает наилучший результат для таких людей. Также предлагаются следующие рекомендации.

1. *Первый эпизод*: в конце поддерживающей стадии лечения постепенно уменьшите дозу (в течение периода от 1 до 2 месяцев) и, если симптомы депрессии не вернутся, прием антидепрессантов можно прекращать. Обучите пациента обращать внимание на любые признаки рецидива (например, плохой сон, утомляемость и т.д.). Если это произойдет, нужно как можно скорее возобновить лечение.
2. *Второй эпизод*:
   а) при наличии "факторов риска", которые включают в себя семейный анамнез расстройств настроения, первый эпизод, произошедший в возрасте до 18 лет и/или самый последний эпизод с тяжелыми симптомами: рассмотрите вариант пожизненного медикаментозного лечения для предотвращения рецидивов;
   б) без "факторов риска": прием лекарств можно прекращать постепенно.
3. *Третий или последующие эпизоды*: порекомендуйте пожизненное медикаментозное лечение, поскольку высок риск новых, более тяжелых эпизодов.

Тяжелые побочные эффекты

Часто встречаются три побочных эффекта, которые могут привести к прекращению приема медикаментов у пациента. Первый — это *активация*, острый побочный эффект, проявляющийся в течение первых нескольких часов после начала приема антидепрессанта или при увеличении доз. Он проявляется нервозностью, тревогой и беспокойством; активация также может вызвать начальную бессонницу. Важно различать активацию и смену фазы.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Важно знать, что *смена фазы* происходит, когда человек, принимающий антидепрессант, впадает в маниакальное состояние. Одно существенное различие между активацией и сменой фазы заключается в том, что, как правило, последняя происходит только после нескольких недель лечения антидепрессантами (у активации обычно быстрое начало).

Также важно отметить, что когда у пациента происходит активация, этот побочный эффект не имеет ничего общего с биполярным расстройством; т.е. его нельзя диагностировать как основное биполярное расстройство. Активация вызывает чувство дискомфорта и является частой причиной отказа от приема лекарств со стороны пациента. Как правило, активация может быть успешно пройдена путем совместного введения низкой дозы транквилизатора (например, лоразепама, 0,25–0,5 мг два раза в день) в течение первых трех недель лечения антидепрессантами, а затем постепенного отказа от него. Активация, если она происходит, обычно длится всего неделю или две. Активацию также можно контролировать у некоторых пациентов с помощью снижения дозы антидепрессанта. Если начальная доза слишком высока, ее уменьшение и постепенное титрование может предотвратить необходимость добавления дополнительных лекарств.

Второй проблемный побочный эффект — сексуальная дисфункция. Стоит отметить, что уровень сексуальной дисфункции среди населения в целом (без депрессии) довольно высок. Кроме того, сама депрессия часто связана со снижением либидо. В широком исследовании 2002 г. [*Clayton*, et al., 2002] у большого количества пациентов и их близких людей были собраны подробные анамнестические данные, включающие сексуальную функцию. Результаты показали, что сексуальные проблемы предшествовали началу лечения антидепрессантами, и многие симптомы сексуальной дисфункции (особенно снижение полового влечения) оказались связаны с депрессией (также до начала лечения препаратами). Когда эти ранее существовавшие проблемы были приняты во внимание, Клейтон и коллеги обнаружили, что частота побочных эффектов, влияющих на сексуальную функцию и связанных с препаратами, колеблется от 14 до 39% для новых антидепрессантов (единственным исключением был "Веллбутрин" с показателем 7%).

Первичные сексуальные побочные эффекты — это *аноргазмия* (трудности с достижением оргазма, несмотря на адекватное возбуждение) и задержка эякуляции. Импотенция редко бывает побочным эффектом антидепрессантов. Лучшим способом лечения таких

побочных эффектов сексуального характера является добавление "Веллбутрина" в дозе от 150 до 300 мг в сутки, при этом улучшение обычно наблюдается в течение от нескольких дней до нескольких недель. Также часто помогает прием "Виагры" (как мужчинам, так и женщинам). Основная стратегия предусматривает прием дозы этого препарата от 50 до 100 мг за час до половой связи. Интересно, что хотя "Виагра" была разработана и одобрена для лечения мужской эректильной дисфункции, она, похоже, имеет и другие преимущества — увеличивает способность достигать оргазма у обоих полов. Но в целом обычно это мало способствует повышению либидо.

Антидепрессанты могут повысить либидо, когда оно снизилось из-за депрессии. С другой стороны, антидепрессанты, особенно СИОЗС, со временем сами по себе могут отрицательно влиять на либидо.

Также были сообщения о случаях *генитальной анестезии* (снижении чувствительности) и того, что стало известно как *эякуляторная ангедония* (эякуляция без переживания удовольствия). Степень распространенности этой проблемы точно не известна, равно как и конкретные методы лечения.

Последний побочный эффект — увеличение массы тела. Это особенно заметно при приеме антидепрессанта "Ремерон". Как правило, это нежелательный побочный эффект; однако, когда депрессия проявляется анорексией и выраженной потерей веса, этот препарат может быть полезным. Данный эффект чаще всего наблюдается у пожилых людей, которые при клинической депрессии часто демонстрируют "остановку в развитии", сопровождаемую заметной потерей веса. Большинство других антидепрессантов нового поколения не вызывают увеличения веса, по крайней мере в течение первых нескольких месяцев терапии. Любая прибавка в весе, наблюдаемая в это время, чаще всего является следствием уменьшения депрессии и восстановления нормального аппетита. Однако около 10% пациентов, получающих длительное лечение антидепрессантами, действительно сообщают об увеличении веса (это может стать очевидным только после нескольких месяцев лечения). Почему это происходит, не совсем понятно, но, похоже, это не связано с повышенным потреблением калорий. Предполагается, что у этой небольшой группы пациентов препарат каким-то образом влияет на скорость метаболизма, и они просто не сжигают столько калорий, как раньше. Для борьбы с этим побочным эффектом могут потребоваться ограничение калорийности еды и тренировки.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Антидепрессанты и проблема повышения склонности к суициду

Этот важный вопрос подробно рассматривается в главе 25 (см. врезку "Антидепрессанты, дети, подростки и суицидальность").

Депрессия, устойчивая к лечению

Многие люди не получают адекватного лечения при депрессии и имеют минимальную реакцию обычно из-за плохого соблюдения режима лечения и неправильного назначения препаратов. Однако истинная *устойчивая к лечению депрессия* — это расстройство, при котором два или более антидепрессанта не дают никакого эффекта. В эту категорию могут попасть от 10 до 20% людей, страдающих депрессией. Опять же, важно помнить: адекватная проверка действия медикаментов означает, что пациент принимал достаточно высокую дозу определенного препарата в течение длительного периода времени.

Полное обсуждение терапии устойчивой к лечению депрессии выходит за рамки этой книги, но читателю будет полезно ознакомиться с некоторыми типичными стратегиями, используемыми в таких случаях. Следующий список важно учитывать при лечении устойчивой депрессии, но он ни в коем случае не является исчерпывающим.

- Проверьте диагноз: не являются ли симптомы депрессии следствием личностного расстройства, соматического заболевания или психотического расстройства?
- Является ли это состояние типом депрессии, который обычно не поддается лечению медикаментами (например, психологическая реактивная депрессия)? В таком случае лучшим выбором лечения будет психотерапия.
- Проверьте дозу: не была ли доза препарата слишком мала? Для этого можно проверить концентрацию вещества в крови. Также нужно убедиться, принимал ли пациент лекарства в соответствии с предписаниями и в течение достаточно длительного периода времени (по крайней мере от 4 до 6 недель в адекватной дозе)? Проверка эффективности препарата предусматривает при необходимости увеличение дозы до верхних пределов

и точность соблюдения пациентом режима лечения. Стратегии высоких доз часто очень успешны, если человек может их переносить. Иногда отсутствие реакции на препарат может быть связано с неадекватным соблюдением предписаний.

- Проверьте, нет ли злоупотребления психоактивными веществами, особенно алкоголем.
- Рассмотрите возможность генетического тестирования для проверки ферментативного полиморфизма. Некоторые пациенты усваивают одни лекарства быстрее, чем другие. В этих случаях обычная терапевтическая доза (или даже более высокая, чем обычно) приводит к субтерапевтическим уровням препарата в крови.
- Смените лекарство: обычно стоит попробовать другой класс лекарств (ингибиторы NE, 5-HT, ИМАО). На рис. 17.8 перечислены конкретные нейротрансмиттеры, связанные с действием антидепрессантов (см. алгоритм действия препаратов в конце этой главы как общее руководство для систематической проверки действия лекарств).
- Увеличение дозы или добавление второго лекарства (это называется *усилением*) часто дает положительный ответ. Стратегия состоит в том, чтобы добавить лекарство с другим механизмом действия, чтобы получить синергетический эффект. Существует мало научных данных, которые могли бы помочь нам в выборе усиливающего препарата, но исследование врачей Гарварда [*Mischoulon*, et al., 1999] показало, что наиболее распространенной комбинацией лекарств в таком случае является СИОЗС с добавлением "Веллбутрина". Второй по распространенности является комбинация СИОЗС с "Спитомином", также к антидепрессанту могут добавлять риталин (рис. 17.9). К другим усиливающим агентам относятся литий, тироиды, модафинил ("Провигил") и нейролептики второго поколения (например, "Абилифай").
- Рассмотрите возможность применения электросудорожной терапии (ЭСТ) (см. врезку ниже в этой главе), транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), стимуляции блуждающего нерва (СБН), добавление RU 486 (мифепристона) или кетамина.
- Никогда не отказывайтесь от психотерапии.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Избирательное действие антидепрессантов

Общее название	Фирменное название	Влияние на норадреналин	Влияние на серотонин	Влияние на МАО	Влияние на дофамин
Амитриптилин	"Элавил"	+	++++	0	0
Атомоксетин	"Страттера"	+++++	0	0	0
Бупропион	"Веллбутрин"	++	0	0	++
Циталопрам	"Целекса"	0	+++++	0	0
Кломипрамин	"Анафранил"	+++	+++++	0	0
Дезипрамин	"Норпрамин"	+++++	0	0	0
Десвенлафаксин	"Пристик"	++	++++	0	0
Дулоксетин	"Цимбалта"	++++	++++	0	0
Эсциталопрам	"Лексапро"	0	+++++	0	0
Флуоксетин	"Прозак", "Сарафем"	0	+++++	0	0
Флувоксамин	"Лувокс"	0	+++++	0	0
Имипрамин	"Тофранил"	++	+++	0	0
Левомилнаципран	"Фетцима"	+++	++	0	0
Миртазапин	"Ремерон"	+++	+++	0	0
Нефазодон	Дженерики	+	+++	0	0
Нортриптилин	"Авентил", "Памелор"	+++	++	0	0
Пароксетин	"Паксил", "Пексева"	+	+++++	0	0
Фенелзин	"Нардил"	+++	+++	+++++	+++
Селегилин трансдермальный	"Эмсам"	+++	+++	+++++	+++
Сертралин	"Золофт"	0	+++++	0	+
Транилципромин	"Парнате"	+++	+++	+++++	+++
Тразодон	"Дезирел", "Олептро"	0	+++++	0	0
Венлафаксин	"Эффексор"	++	++++	0	+
Вилазодон	"Виибрид"	0	+++++	0	0
Вортиоксетин	"Тринтелликс"	0	+++++	0	+

Обозначения: 0 — нет эффекта; + — минимальный эффект; ++ — умеренный эффект; +++++ — сильный эффект.

Рис. 17.8

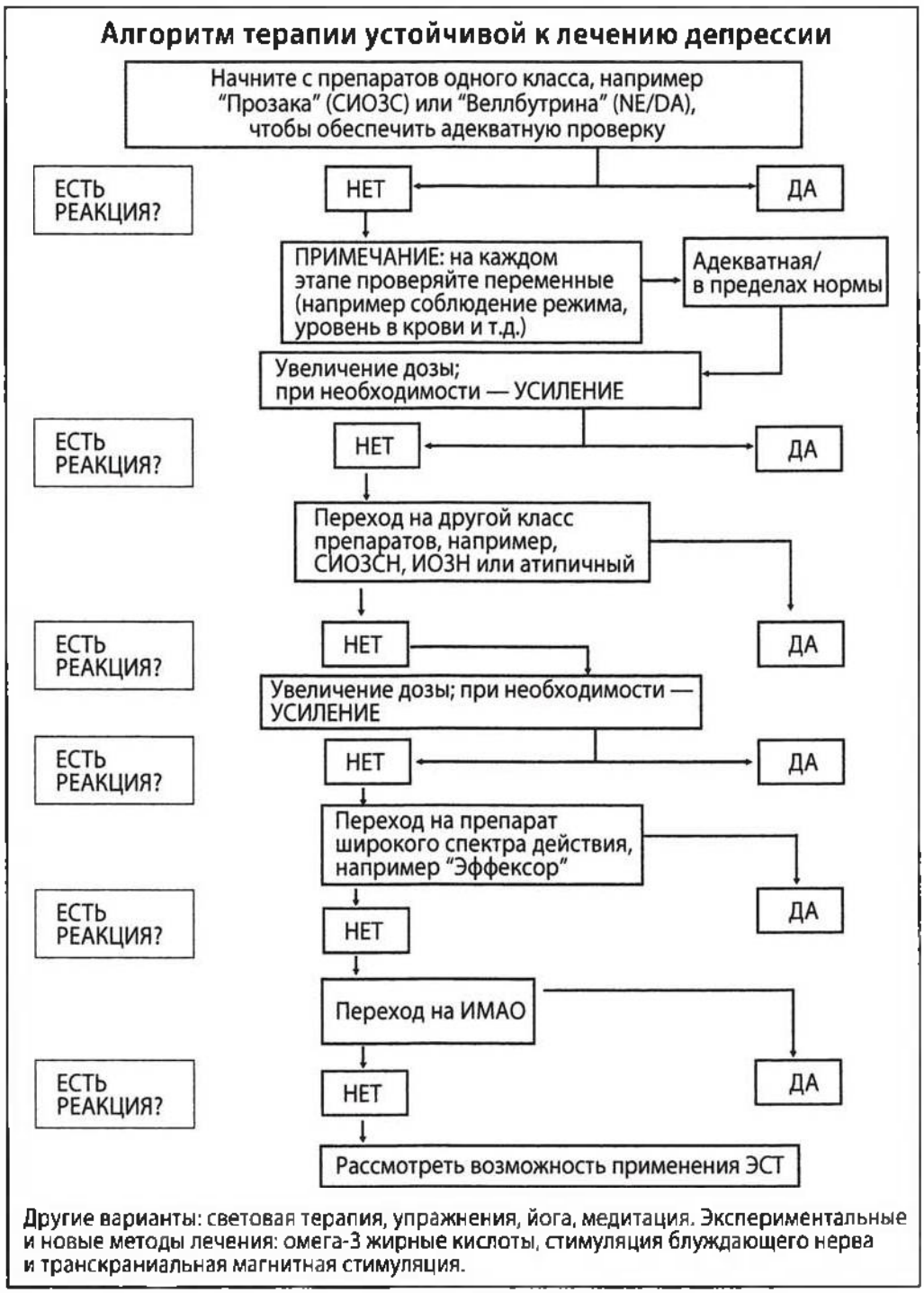


Рис. 17.9

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Обучение пациентов

Обучение пациентов о действии антидепрессантов и правильном их приеме имеет несколько аспектов. Во-первых, в этом вопросе полезно просвещение о биологических аспектах депрессии, особенно если пациенты рассматривают прием лекарств как признак моральной слабости. Затем важно описать, чего ожидать от антидепрессантов: выявить типичные побочные эффекты, а также пояснить, что эти препараты не вызывают привыкания, а реакция на них обычно проявляется в течение 2–4 недель. Также важно донести, что побочные эффекты могут со временем уменьшиться, и что можно попробовать другие препараты, если первый вариант не подействует. Для людей, принимающих ИМАО, критически важно просвещение о продуктах и лекарствах, которых следует избегать.

Наиболее частой причиной отказа от приема антидепрессантов является недостаточный прием в течение длительного времени. Обсуждение побочных эффектов может быть очень полезным, поскольку помогает продолжать прием препарата достаточно долго, чтобы пациент почувствовал его воздействие. Это может быть сложно, потому что изначально люди могут ощущать побочные эффекты без какой-либо пользы; лишь через время проявляется положительная реакция на препарат и уменьшаются побочные эффекты. С помощью поддерживающей терапии можно помочь пациенту с депрессией преодолеть раздражение или дистресс от побочных эффектов (озабоченность соматическими симптомами), разочарование по поводу отсроченного улучшения и пессимизм в отношении результата. Таким образом, вы можете помочь своему клиенту продолжить лечение и добиться большего успеха.

Никогда не прекращайте прием антидепрессантов внезапно или без медицинского наблюдения. Резкое прекращение приема может вызвать тошноту, головокружение, общее недомогание, болезненность и возвращение депрессивных симптомов.

Безрецептурные препараты

Было доказано, что три безрецептурных продукта эффективны при лечении депрессии. Исследования подтверждают эффективность зверобоя при лечении легкой и умеренной депрессии. Дозировка

составляет от 300 до 600 мг (в Европе дозы от 1200 до 1600 мг в день часто показывают лучшие результаты) 3 раза в день, и обычно требуется ежедневное лечение в течение минимум 6–8 недель до начала симптоматического улучшения. Важно отметить два предостережения. Во-первых, поскольку FDA не регулирует лечебные травы, нет гарантии, что все продукты содержат адекватное или стандартизованное количество психоактивного ингредиента. Во-вторых, зверобой, как было показано, индуцирует определенные ферменты печени, при этом ингибирует другие, и, таким образом, это создает серьезные проблемы взаимодействия веществ. Хотя этот продукт имеет мало побочных эффектов при приеме отдельно, сообщалось о серьезных лекарственных взаимодействиях при его сочетании с другими препаратами, отпускаемыми по рецепту, включая антидепрессанты. Если пациент принимает зверобой и принято решение о переходе на антидепрессант, отпускаемый по рецепту, перед началом приема нового лекарства настоятельно рекомендуется подождать выведения соединений зверобоя в течение недели.

S-Аденозилметионин — еще один безрецептурный продукт, эффективность которого в лечении легкой и тяжелой депрессии подтверждается некоторыми исследованиями. Диапазон эффективных доз составляет от 400 до 1600 мг в сутки. Начало симптоматического улучшения похоже на то, которое наблюдается при приеме рецептурных антидепрессантов. На момент публикации этой книги серьезных межлекарственных взаимодействий выявлено не было, поэтому следует соблюдать осторожность до тех пор, пока не будет проведена более полная оценка этого вещества (также см. главу 21).

Омега-3 жирные кислоты (такие как ЭПК и ДГК, которые можно купить без рецепта) оказались эффективным дополнением к лечению униполярной и биполярной депрессии [*Stoll*, et al., 1999]. Ранние исследования оценивали эффективность высоких доз (9 г в сутки), но недавний клинический опыт показывает, что дозы 0,5 г ЭПК два раза в день могут быть эффективными. В настоящее время такой формат считается экспериментальным лечением, но есть несколько исследований, которые подтвердили его эффективность, при этом побочные эффекты минимальны: легкие желудочно-кишечные симптомы и рыбный запах [*Peet*, *Horrobin*, 2002].

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

ЭСТ: электросудорожная терапия

В конце 1930-х гг. выяснили, что люди, страдающие как эпилепсией, так и серьезными психическими заболеваниями, после эпиприступа демонстрировали интересный феномен. Часто у таких людей наблюдалось заметное уменьшение психических симптомов после приступов; эффект мог длиться от нескольких дней до пары недель. На основании этого наблюдения были предприняты многочисленные попытки преднамеренно вызвать приступы у таких пациентов. Оказалось, что самый безопасный способ добиться этого — пропустить ток через мозг. Продолжительность шока составляла пару секунд, и это приводило к сильным судорогам. Затем обнаружилось, что для значительного уменьшения психических симптомов требовалась серия "шоковых процедур" (обычно от 9 до 12, по три в неделю). В связи с тем что в 1930-е гг. не существовало других эффективных методов лечения тяжелых психических заболеваний, эта новая процедура прижилась и широко использовалась в течение следующих трех десятилетий.

В то время неизбирательное использование электросудорожной терапии (ЭСТ) было обычным явлением. Оно сопровождалось рядом серьезных осложнений (например, переломы позвоночника). Общественное мнение об ЭСТ, выраженное в многочисленных фильмах, определяло это терапию как бесчеловечную, ужасающую и пугающую процедуру. В течение 1950-х гг. также стало ясно, что ЭСТ не особенно эффективна при некоторых типах психических заболеваний (например, шизофрении).

В конце концов, клинический опыт показал, что наилучшие результаты ЭСТ выявлены у людей с тяжелыми расстройствами настроения (т.е. очень тяжелой депрессией с меланхолическими чертами, психотической депрессией и тяжелой острой манией). В последнее время методы применения ЭСТ резко изменились. В наши дни терапия включает использование мощных миорелаксантов (для предотвращения серьезных моторных сокращений, с которыми сталкивались ранее) и использование общего наркоза — перед лечением пациент полностью анестезирован. Серьезные или стойкие побочные эффекты сейчас являются редкостью. Однако важно отметить, что все пациенты, получившие ЭСТ, действительно испытывают серьезные проблемы с памятью, которые сохраняются на протяжении всего курса лечения и, как правило, в течение 4–6 недель после его окончания. Когнитивные проблемы, сохраняющиеся после этого времени, встречаются редко.

Хотя ЭСТ может резко и быстро улучшить настроение, постоянное медикаментозное лечение (антидепрессанты, нейролептики в случаях психотической депрессии и нормотимики в случаях мании) имеет решающее значение для предотвращения острого рецидива.

ЭСТ часто рассматривается как крайняя мера, но при использовании с должным образом диагностированными пациентами эта терапия может быть чрезвычайно эффективной, а иногда и спасающей жизнь процедурой. Кроме того, ЭСТ остается "золотым стандартом" лечения при тяжелых, резистентных депрессий.

КРАТКАЯ СПРАВКА

Препараты для лечения депрессии (циклические антидепрессанты)

Общее название	Фирменное название	Средняя доза (мг/сут.)	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия* (не все включено)
Амитриптилин Кломипрамин Дезипрамин Имипрамин Нефазодон Нортриптилин Тразодон	"Элавил" "Анафранил" "Норпрамин" "Мелипрамин" Дженерики "Памелор" "Олептро"	75–300 75–200 75–300 75–300 100–600 50–150 150–400	■ Затуманенное зрение ■ Увеличение груди ■ Выделения из груди ■ Головокружение ■ Сухость во рту ■ Повышенный аппетит ■ Запор — легкий или умеренный ■ Постоянная боль в горле ■ Сексуальная дисфункция ■ Тремор рук ■ Прибавка в весе	■ Изменения артериального давления ■ Спутанность сознания ■ Возбуждение или мания ■ Сильный запор ■ Чрезвычайная чувствительность глаз или кожи к солнечному свету ■ Экстремальный седативный эффект ■ Нарушения сердечного ритма ■ Проблемы с мочеиспусканием (затрудненное или болезненное мочеиспускание; невозможность мочеиспускания) ■ Судороги ■ Одышка ■ Пожелтение кожи или глаз	■ Амфетамины ■ Антиаритмические средства ■ Антикоагулянты (разжижители крови) ■ Нейролептики ■ Бупропион ■ Карбамазепин ■ Циметидин ■ Клонидин ■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные, наркотические, миорелаксанты и барбитураты) ■ Лекарства, применяемые во время операции ■ Антидепрессанты ИМАО (фенелзин, изокарбоксазид и транилципромин) ■ Препараты ИМАО (селегилин, изониазид, линезолид) ■ Хинолоны ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Гормоны щитовидной железы

Предупреждения/меры предосторожности

- Может быть противопоказан при беременности
- Нарушение функции печени или почек может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения
- Может вызвать манию/гипоманию
- Может увеличить риск склонности к суициду у молодых людей, подростков и детей
- Сердечный мониторинг по показаниям
- Для некоторых циклических антидепрессантов требуется мониторинг концентрации препарата в крови
- Повышенное внутриглазное давление
- Ортостатическая гипотензия
- Пониженный судорожный порог

*Потенциал взаимодействия конкретного циклического антидепрессанта с перечисленными лекарствами варьируется.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

КРАТКАЯ СПРАВКА

Препараты для лечения депрессии (СИОЗС)

Общее название	Фирменное название	Средняя доза (мг/сут.)	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия** (не все включено)
Циталопрам Эсциталопрам Флуоксетин Флувоксамин Пароксетин Сертралин Вилазодон Вортиоксетин*	"Целекса" "Лексипро" "Прозак" "Лувокс" "Паксил" "Золофт" "Виибрид" "Бринтеллиус"	10–40 5–20 20–80 50–300 20–60 50–200 10–40 10–20	■ Беспокойство ■ Затуманенное зрение ■ Изменение аппетита ■ Изменение веса ■ Головокружение ■ Сонливость ■ Сухость во рту ■ Головная боль ■ Бессонница ■ Запор легкой и средней степени тяжести ■ Тошнота ■ Сексуальные проблемы ■ Потливость ■ Стимуляция ■ Скрежет зубами ■ Тремор рук ■ Зевание	■ Кровотечение, особенно желудочно-кишечное ■ Синяки ■ Озноб или жар ■ Чрезвычайная чувствительность глаз или кожи к солнечному свету ■ Судороги ■ Одышка ■ Кожная сыпь или крапивница ■ Отек рук или ног	■ Амфетамины ■ Антиаритмические препараты ■ Антикоагулянты (разжижители крови) ■ Противосудорожные препараты ■ Нейролептики ■ Аспирин ■ Бензодиазепины ■ Бета-адреноблокаторы ■ Буспирон ■ Циметидин ■ Таблетки для похудения ■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные, наркотические, миорелаксанты и барбитураты) ■ Ингибиторы протеазы ВИЧ ■ Литий ■ Антидепрессанты ИМАО (фенелзин, изокарбоксазид и транилципромин) ■ Препараты ИМАО (селегилин, изониазид, линезолид) ■ НПВП ■ Продукты, содержащие L-триптофан ■ Прекурсоры серотонина и агонисты серотонина (триптаны, трамадол) ■ Зверобой ■ Некоторые неседативные антигистаминные препараты ■ Антидепрессанты ТЦА

Предупреждения/меры предосторожности

- Может быть противопоказан при беременности
- Нарушение функции печени или почек может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения.
- Может вызвать манию/гипоманию
- Может увеличить риск склонности к суициду у молодых людей, подростков и детей
- Синдром отмены
- Серотониновый синдром
- Гипонатриемия
- Амотивационный синдром

*Примечание: новый препарат; эта информация еще не подтверждена.

**Потенциал взаимодействия конкретного СИОЗС с перечисленными препаратами варьируется.

КРАТКАЯ СПРАВКА
Препараты для лечения депрессии (СИОЗСН)

Общее название	Фирменное название	Средняя доза (мг/сут.)	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия* (не все включено)
Десвенлафаксин Дулоксетин Левомилнаципран Венлафаксин	"Пристиг" "Цимбалта" "Сетилия" "Эффексор"	50–400 40–60 40–120 75–350	■ Беспокойство ■ Затуманенное зрение ■ Изменение аппетита ■ Изменение веса ■ Головокружение ■ Сонливость ■ Сухость во рту ■ Головная боль ■ Бессонница ■ Запор легкой и средней степени тяжести ■ Тошнота ■ Сексуальные проблемы ■ Потливость ■ Стимуляция ■ Скрежет зубами ■ Тремор рук ■ Зевание	■ Кровотечение, особенно желудочно-кишечное ■ Кровоподтеки ■ Озноб или жар ■ Повышенное артериальное давление ■ Учащенное сердцебиение ■ Судороги ■ Одышка ■ Кожная сыпь или крапивница ■ Отек рук или ног	■ Антикоагулянты (разжижители крови) ■ Антиаритмические средства ■ Нейролептики ■ Циметидин ■ Таблетки для похудения ■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные, наркотические, миорелаксанты и барбитураты) ■ Литий ■ Антидепрессанты ИМАО (фенелзин, изокарбоксазид и транилципромин) ■ Препараты ИМАО (селегилин, изониазид, линезолид) ■ Продукты, содержащие L-триптофан ■ Хинолоны ■ Прекурсоры серотонина и агонисты серотонина (триптаны, трамадол, зверобой) ■ Антидепрессанты ТЦА
Предупреждения/меры предосторожности ■ Может быть противопоказан при беременности ■ Нарушение функции печени или почек может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения. ■ Может вызвать манию/гипоманию ■ Может увеличить риск склонности к суициду у молодых людей, подростков и детей ■ Синдром отмены ■ Серотониновый синдром ■ Гипонатриемия ■ Повышенное артериальное давление, при необходимости дополнительный контроль ■ Повышенное внутриглазное давление ■ Ортостатическая гипотензия					

*Потенциал взаимодействия конкретного СИОЗСН с перечисленными лекарствами варьируется.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

КРАТКАЯ СПРАВКА

Препараты для лечения депрессии (другие антидепрессанты)

Общее название	Фирменное название	Средняя доза (концентрация в сыворотке), мг	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия (не все включено)
Бупропион	"Веллбутрин"	150–300	■ Затуманенное зрение ■ Запор ■ Понос ■ Головокружение ■ Сухость во рту ■ Тремор рук ■ Повышенный аппетит ■ Тошнота ■ Сексуальная дисфункция ■ Прибавление в весе	■ Изменения артериального давления ■ Спутанность сознания ■ Затрудненное дыхание ■ Возбуждение ■ Сильный запор ■ Нерегулярное сердцебиение ■ Проблемы с мочеиспусканием (затрудненное или болезненное мочеиспускание; невозможность мочеиспускания) ■ Судороги ■ Сильная сонливость ■ Кожная сыпь или крапивница ■ Отек ног или рук ■ Пожелтение кожи или глаз	■ Антиаритмические средства ■ Нейролептики ■ Бета-адреноблокаторы ■ Кофеин в больших количествах ■ Карбамазепин ■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные препараты, наркотические, миорелаксанты и барбитураты) ■ Препараты, уменьшающие судорожный порог ■ Дубликаты бупропиона ■ Ингибиторы протеазы ВИЧ ■ Леводопа ■ Антидепрессанты ИМАО ■ Другие препараты ИМАО, такие как селегилин, изониазид, линезолид, триптаны ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Трициклические антидепрессанты

Предупреждения/меры предосторожности

- Может быть противопоказан при беременности
- Нарушение функции печени или почек может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения
- Может увеличить риск суицидальных мыслей у молодых людей, подростков и детей
- Пониженный судорожный порог

КРАТКАЯ СПРАВКА

Препараты для лечения депрессии (другие антидепрессанты), *продолжение*

Общее название	Фирменное название	Средняя доза (концентрация в сыворотке), мг	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия (не все включено)
Миртазапин	"Ремерон"	15–25	■ Запор ■ Головокружение ■ Сухость во рту ■ Повышенный аппетит ■ Прибавка в весе	■ Изменения артериального давления ■ Озноб или жар ■ Спутанность сознания ■ Затрудненное дыхание ■ Возбуждение ■ Сильный запор ■ Нерегулярное сердцебиение ■ Судороги ■ Сильная сонливость ■ Кожная сыпь или крапивница ■ Отек ног или рук	■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные, наркотические, миорелаксанты, барбитураты и другие психотропные препараты) ■ Антидепрессанты ИМАО ■ Другие препараты ИМАО, такие как селегилин, изониазид, линезолид, триптаны
Предупреждения/меры предосторожности ■ Может быть противопоказан при беременности ■ Нарушение функции печени или почек может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения ■ Может увеличить риск склонности к суициду у молодых людей, подростков и детей ■ Пониженный судорожный порог ■ Сахарный диабет					

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

КРАТКАЯ СПРАВКА

Препараты для лечения депрессии (другие антидепрессанты), *окончание*

Общее название	Фирменное название	Средняя доза (концентрация в сыворотке), мг	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия (не все включено)
Изокарбоксазид Фенелзин Селегилин Транилципромин	"Марплан" "Нардил" "Эмсам" (пластырь) "Парнате"	10–40 30–90 6–12 20–60	■ Затуманенное зрение ■ Запор ■ Головокружение ■ Сухость во рту ■ Тремор рук ■ Повышенный аппетит ■ Сексуальная дисфункция ■ Прибавление в весе	■ Изменения артериального давления ■ Возбуждение или мания ■ Сильный запор ■ Чрезвычайная чувствительность глаз или кожи к солнечному свету ■ Экстремальный седативный эффект ■ Сильное потоотделение ■ Нерегулярная частота сердечных сокращений ■ Проблемы с мочеиспусканием (затрудненное или болезненное мочеиспускание; невозможность мочеиспускания) ■ Судороги ■ Сильная головная боль ■ Одышка ■ Пожелтение кожи или глаз	■ Противодиабетические средства ■ Бупропион ■ Буспирон ■ Карбамазепин ■ Циклические антидепрессанты ■ Декстрометорфан ■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные, наркотические, миорелаксанты и барбитураты) ■ Лекарства, применяемые во время операции ■ Эфедрин ■ Леводопа ■ L-триптофан ■ Меперидин ("Демерол") ■ Другие препараты ИМАО, такие как селегилин, изониазид, линезолид, триптаны. ■ Фенилэфрин ■ Фенилпропаноламин ■ Псевдоэфедрин ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Стимуляторы ■ Тирамин

Предупреждения/меры предосторожности

- Может быть противопоказан при беременности
- Нарушение функции печени или почек может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения
- Может вызвать манию/гипоманию
- Может увеличить риск склонности к суициду у молодых людей, подростков и детей
- Мониторинг сердечного и артериального давления по показаниям
- Пониженный судорожный порог
- Феохромоцитома
- Гипертиреоз
- Ортостатическая гипотензия
- Ограничения тирамина и соблюдение диеты

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

18

Препараты при биполярных расстройствах

Фармакотерапия, несомненно, является основным методом лечения биполярного расстройства. Хотя вариантов лечения за последние 30 лет стало больше, они также стали более сложными. Ранее препаратом первого выбора при мании был литий. Противосудорожные препараты, карбамазепин и вальпроевая кислота (известная как дивалпроекс), также были признаны эффективными медикаментами. В течение многих лет схемы лечения включали применение одного или комбинацию этих трех веществ.

Однако возможности выбора препаратов изменились. Режимы лечения сегодня включают несколько нормотимиков, одновременную терапию антидепрессантами и дополнительные соединения, такие как бензодиазепины и нейролептики второго поколения. Эти новые схемы приема медикаментов необходимы из-за серьезности симптомов и сложного течения болезни у многих пациентов. Даже при таких существенных вариантах лечения плохой ответ или резистентность к лечению не являются редкостью. В этой главе мы подробно рассмотрим литий, карбамазепин, дивалпроекс и ламотриджин. Общая справочная информация также предоставляется для других препаратов, с которыми вы можете столкнуться в своей практике или на которые часто ссылаются в исследовательских статьях. Некоторые нейролептики второго поколения уже давно используются при лечении биполярного расстройства, и они рассматриваются в главе 20 этой книги.

На протяжении всей книги авторы используют термин *нормотимик*, или *стабилизатор настроения*, для описания лекарств,

используемых для лечения биполярного расстройства. Однако этот термин официально не признан Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), и эксперты еще не согласовали иную терминологию. В обновленном руководстве *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder* Американской психиатрической ассоциации [APA, 2002] исключен термин "стабилизатор настроения". До тех пор пока этот новый термин не будет принят экспертами, в данном руководстве будут использоваться оба термина: нормотимики (стабилизаторы настроения) и "лекарства от биполярного расстройства", поскольку читатели могут сталкиваться с обоими вариантами.

Особо следует упомянуть медикаментозное лечение биполярного расстройства II типа. В этом контексте возникло несколько клинических дилемм. Во-первых, есть ли разница в реакции на различные нормотимики между биполярным расстройством I и II типа? Во-вторых, какова роль антидепрессантов при биполярном расстройстве II типа, особенно в качестве монотерапии? Что касается предпочтительного нормотимика при биполярном расстройстве II типа, исследования не дали окончательных результатов, хотя оказалось, что литий, карбамазепин, дивалпроекс, ламотриджин и кветиапин действительно являются эффективными. Что касается роли антидепрессантов, было проведено несколько качественных исследований, но предварительные результаты предполагают, что антидепрессанты могут быть безопасными и эффективными и не представлять высокого риска возникновения мании или гипомании.

Хотя руководства по монотерапии антидепрессантами (без применения нормотимиков) не согласуются друг с другом, некоторые практикующие врачи все еще считают, что многим пациентам стабилизатор настроения не требуется. Из-за тяжести состояний и смертности при биполярном расстройстве II типа решение об исключении нормотимика должно приниматься на основе индивидуальных показателей пациента. Для подтверждения этих первоначальных выводов необходимы дальнейшие исследования, и до тех пор, пока не появятся четкие руководящие принципы, решение о приеме лекарств следует рассматривать особенно тщательно и индивидуально для каждого пациента [*MacQueen, Young*, 2001; *Wong*, 2011].

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Обзор руководств по лечению

Разработан ряд хорошо известных руководств по лечению биполярного расстройства [*Goldberg*, 2000], которые периодически пересматриваются, как показано ниже.

- Серия рекомендаций по консенсусу экспертов (1996, 2000, 2004).
- Руководство по клинической практике биполярного расстройства от Департамента по делам ветеранов США (1999, 2010).
- Техасский проект по разработке алгоритмов лечения (1998, 2004, 2006 для биполярного расстройства I типа, 2007).
- Руководство от канадской сети клиник по лечению расстройств настроения и тревожности (1997, 2005, 2006, 2013, 2018).
- *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder* Американской психиатрической ассоциации (1994, 2002).
- Рекомендации международной консенсусной группы по лечению биполярной депрессии I типа (2004).

В этих руководствах следует отметить следующие важные рекомендации.

- Рациональное включение в медикаментозную терапию противосудорожных средств и нейролептиков второго поколения.
- Распознавание и лечение побочных эффектов, особенно метаболического синдрома, с помощью нейролептиков второго поколения.
- Систематическое использование комбинированной терапии.
- Поддерживающее лечение.
- Лечение биполярной депрессии.
- Профилактика и предотвращение рецидивов.
- Советы по достижению эффективности лечения с точки зрения приверженности и результатов.

Хотя между рекомендациями есть некоторые различия, в целом к препаратам первого выбора при маниакальных эпизодах относятся литий, вальпроат или нейролептики второго поколения. При острых депрессивных эпизодах препаратами первого выбора

являются литий и/или ламотриджин. Некоторые нейролептики второго поколения также могут рассматриваться как варианты первого выбора при биполярной депрессии, в зависимости от проявления симптомов. При лечении биполярного расстройства, как и при других заболеваниях, соблюдение основных принципов приема лекарств особенно важно для достижения положительных результатов. Препараты первого выбора следует использовать перед тем, как применять медикаменты, эффективность которых практически не доказана.

Литий

Использование лития в психиатрии исторически менялось. В XIX веке соли лития использовались для лечения тревоги, а также от подагры и судорог. Антиманиакальное действие лития было косвенно открыто в 1949 г., когда было замечено, что он оказывает успокаивающее действие на животных. Затем последовали испытания на людях у возбужденных или маниакальных пациентов, давшие обнадеживающие результаты. Однако использование лития не получило признания в американской и мировой медицине до 1970 г. из-за опасений по поводу безопасности после сообщений о токсичности у пациентов с кардиологическими проблемами, которые использовали хлорид лития в качестве заменителя соли. Литий в настоящее время прочно зарекомендовал себя в качестве безопасного и эффективного средства лечения острой мании и профилактики маниакально-депрессивных эпизодов, при этом частота реакции на него при типичном биполярном расстройстве оценивается в 60–80%. Однако механизм действия лития еще предстоит определить. За исключением легкого замедления когнитивных и двигательных функций у здоровых людей, литий не обладает седативными или эйфорическими свойствами других психотропов.

В большинстве руководств по лечению литий и дивалпроекс рассматриваются как препараты первого ряда. Многие врачи предпочитают дивалпроекс литию из-за опасений по поводу побочных эффектов и токсичности; однако дивалпроекс может также стать токсичным, если его не применять под контролем. Другие врачи предпочитают литий и при соблюдении терапевтических рекомендаций считают, что он является наиболее эффективным средством

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

для многих пациентов. Независимо от показаний, безопасное и эффективное использование лития требует тщательного мониторинга его концентрации в крови и устранения побочных эффектов; в этой главе подробно рассматриваются данные аспекты терапии.

Литий — самый легкий из твердых элементов, широко встречается в природе и из-за своей химической активности соединяется с другими ионами, образуя соли лития [*Gennaro*, 1980]. Соли лития разделяют некоторые, но не все, свойства натрия и калия. Двумя терапевтически доступными формами являются карбонат лития и цитрат лития.

Литий демонстрирует узкое *терапевтическое окно* — терапевтическая доза очень близка к токсической (см. также "Терапевтический индекс" в приложении 1). Следовательно, литий назначают не только согласно дозе и стадии симптомов, но и согласно концентрации в крови (рис. 18.1). Побочные эффекты часто указывают на уровень в крови, но не всегда. Во время острых состояний требуются суточные дозы лития от 1200 до 2400 мг, при этом большинству пациентов после стабилизации требуется меньше (от 600 до 1800 мг в сутки). Кроме того, когда острый эпизод снимается, многие пациенты станут более нетерпимыми к побочным эффектам, что потребует снижения дозировки. Начало действия лития наступает через 5–14 дней, хотя полная стабилизация может занять до нескольких месяцев.

Рекомендации по дозировке лития

Этап	Диапазон дозировки (мг/сут.)	Концентрация в сыворотке (мэкв/л)
Острая мания	1200–2400	0,8–1,5
Поддерживающее лечение	600–1800	0,6–1,2

Рис. 18.1

Побочные эффекты и их устранение

Литий вызывает целый ряд побочных эффектов, которые варьируются от относительно доброкачественных преходящих симптомов до токсичности, которая может привести к летальному исходу [*Gitlin*, 2016]. Наиболее значительные побочные эффекты делятся на следующие категории.

На желудочно-кишечный тракт

Тошнота, рвота и диарея могут возникать в разной степени в любое время в течение всего периода лечения. Эти побочные эффекты могут появиться в начале терапии или при увеличении дозировки. Однако симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта также могут быть одним из важнейших индикаторов токсичности лития. Важно определить концентрацию лития в крови в ответ на появление этих симптомов. После исключения повышенного уровня лития как причины желудочно-кишечных симптомов часто помогает переход с одной лекарственной формы на другую, особенно на препараты длительного действия или жидкие препараты. Литий также можно вводить после еды, или общая суточная доза может быть разделена на меньшие дозы для устранения тошноты.

На нервную и мышечную системы

Первоначальные жалобы, которые обычно уменьшаются со временем, включают головную боль, вялость и мышечную слабость. Почти половина пациентов испытывают слабый тремор рук во время лечения литием. У большинства людей этот начальный симптом проходит; однако для 10% пациентов этот побочный эффект сохраняется [American Society of Health System Pharmacists, 2000; *Canning, Burton, Hall*, 2012]. Часто тремор усиливается, когда человек к чему-то тянется. Устойчивый тремор на терапевтических уровнях можно контролировать с помощью упражнений на расслабление и ограничения стимуляторов, таких как кофеин, которые могут усилить тремор. Иногда этот эффект лечится бета-адреноблокаторами, обычно пропранололом ("Индералом").

Не все неврологические побочные эффекты являются доброкачественными; иногда они становятся индикаторами токсичности. *Усиление тремора, спутанность сознания, ступор и невнятная речь являются предупреждающими знаками, что необходимо проверить концентрацию лития в крови, чтобы исключить токсичность.* Высокая токсичность лития может привести к судорогам, угнетению ЦНС, нерегулярному сердцебиению, снижению функции почек, коме или смерти. Хотя при отравлении литием могут применяться различные экстренные меры, включая диализ, противоядия как такового нет. Эпизод тяжелой интоксикации литием пройдет,

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

когда лекарство выведется из организма, как правило, в течение нескольких дней. У небольшого числа пациентов остаются стойкие неврологические нарушения в результате острого или хронического превышения дозировки.

На эндокринную систему

Гормоны щитовидной железы часто подвержены воздействию лития, но редко имеют клинически значимое влияние. Изменения в некоторых лабораторных тестах функции щитовидной железы наблюдаются часто, но редко требуют прекращения лечения. Распространенность литий-ассоциированной дисфункции щитовидной железы оценивается от 14 до 35% [*Lieber*, et al., 2020]. Выявлено несколько потенциальных факторов риска, включая возраст, пол (чаще встречается у женщин) и семейный анамнез гипотиреоза [*Johnston, Eagles*, 1999; *Kleiner*, et al., 1999]. В зависимости от клинической ситуации используются несколько вариантов лечения гипотиреоза. Периодический мониторинг функции щитовидной железы важен не только с точки зрения безопасности, но и для исключения (у пациента с биполярным расстройством в депрессивном или смешанном состояниях) гипотиреоза как причины симптомов.

На почки

Фармакокинетика лития важна для понимания его побочных эффектов, связанных с почками. Литий, в отличие от большинства других лекарств, выводится из организма только через почки без какого-либо метаболизма в печени. Следовательно, адекватная функция почек имеет решающее значение для безопасного использования лития. *Нарушение или прерывание нормального функционирования почек может потенциально привести к накоплению лития.* Обычно следует избегать использования лития при почечной недостаточности. Кроме того, поскольку у пожилых людей в целом наблюдается возрастное снижение функции почек, литий следует назначать с осторожностью и в соответствующих уменьшенных дозах. Эти люди более склонны к развитию токсичности по сравнению со здоровыми и более молодыми пациентами.

Кроме того, выведение лития напрямую связано с экскрецией натрия. Условия, приводящие к избыточному выведению натрия,

вызывают соответствующее увеличение количества лития, удерживаемого в организме. Чрезмерная потеря натрия происходит из-за диареи, рвоты, лихорадки, обезвоживания, обильного потоотделения, приема мочегонных препаратов и продуктов с очень низким содержанием соли.

Доброкачественные эффекты лития на почки будут ощущаться большинством пациентов в форме повышенной жажды (полидипсия) и учащенного мочеиспускания (полиурия). Чтобы обеспечить адекватное выведение лития, пациентам следует рекомендовать продолжать пить больше жидкости даже при наличии полиурии.

С самого начала использования лития ведутся споры о его долгосрочном воздействии на почки. После начала лечения от 30 до 50% пациентов переживают уменьшение способности почек концентрировать мочу. Этот эффект сохраняется у 25% пациентов после 1-2 лет лечения [American Society of Health System Pharmacists, 2000]. Выводы о том, вызывает ли литий структурные изменения в почках, противоречат выводам о том, что такие изменения происходят у пациентов с биполярным расстройством независимо от лечения литием [*Gitlin*, 1999]. Прогрессирующее ухудшение функции почек, хотя потенциально очень серьезно, является редким явлением и, вероятно, связано с дополнительными факторами, такими как интоксикация литием, высокие уровни лития в сыворотке крови, взаимодействующие препараты, возраст или сопутствующие заболевания [*Johnson*, 1998; *Shine*, et al., 2015].

На систему кроветворения

Доброкачественное обратимое увеличение количества лейкоцитов (белых кровяных телец) часто происходит при лечении литием. Это клинически несущественно и не требует прекращения лечения.

На сердечно-сосудистую систему

Литий нередко вызывает некоторые незначительные изменения при исследованиях электрокардиограммы (ЭКГ). Однако серьезные проблемы с сердцем на терапевтических уровнях концентрации встречаются редко. Пациентам старше 50 лет рекомендуется делать электрокардиограмму.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

На кожу

Наиболее частыми дерматологическими эффектами лечения литием являются сыпь и угри. Прекращение лечения литием зависит от тяжести любого из этих состояний.

Увеличение веса

Были предложены различные механизмы, не имеющие точных подтверждений, для этого относительно распространенного побочного эффекта — по крайней мере у 20% пациентов происходит прибавка в весе более чем на 9 кг [*Vestergaard, Amdisen, Schou*, 1980]. Может быть полезно контролируемое ограничение калорийности, равно как и использование антидиабетических препаратов, таких как метформин [*Praharaj*, 2016].

Тератогенное действие

Литий создает риски для беременности, особенно в первом триместре, из-за врожденных аномалий плода, в первую очередь сердца. В редких случаях может возникнуть необходимость продолжить лечение литием беременной пациентки с корректировкой дозировки, если это необходимо в связи с изменениями функции почек, вызванными беременностью.

Мониторинг уровня в крови

Во время лечения литием необходим лабораторный мониторинг, чтобы определить безопасную терапевтическую дозу и ограничить побочные эффекты. Критически важные периоды для проверки концентрации лития в крови — это начало лечения, моменты изменения дозировки, появление симптомов прорыва и любое подозрение на отравление (рис. 18.2). При наличии серьезных побочных эффектов лечащий врач часто предписывает прекращение приема лития до получения результатов лабораторных исследований. Хотя побочные эффекты и уровни в сыворотке не полностью коррелируют у всех пациентов, существует общая связь (рис. 18.3).

Рекомендуемый мониторинг концентрации лития

Причина	Частота
Начало лечения	Каждые 3–7 дней в течение первых нескольких недель
Регулярный тест	Один раз в месяц от 3 до 6 месяцев Каждые 1–3 месяца у стабилизированного пациента
Изменение дозировки	В течение 3–5 дней
Признаки отравления	Немедленно
Симптомы мании или депрессии	Немедленно
Добавление или прекращение приема взаимодействующих лекарств	В течение 3–5 дней
Сопутствующие заболевания	Немедленно
Подозрение на беременность	Немедленно

Рис. 18.2

Тяжесть побочных эффектов

Слабые *(уровень лития до 1,5)*	Средние *(уровень лития от 1,5 до 2,5)*	Тяжелые *(уровень лития свыше 2,5)*
Повышенная жажда	Повторяющаяся, постоянная или усиливающаяся тошнота, рвота или диарея	Снижение диуреза
Учащенное мочеиспускание	Сильный тремор	Сердечно-сосудистый коллапс
Увеличение веса	Подергивание мышц	Ступор
Тошнота, рвота, диарея	Спутанность сознания	Судороги
Слабый тремор рук	Невнятная речь	Кома, смерть
Мышечная слабость		
Сонливость		
Вялость		

Рис. 18.3

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Механизм действия

Десятилетия исследований еще не дали четкого понимания точного механизма действия лития. Было идентифицировано множество участков действия в ЦНС, но ни один вывод полностью не объясняет действие лития как на манию, так и на депрессию. Поскольку производство, высвобождение и обратный захват нейротрансмиттеров зависит от различных ионов (натрия, кальция, калия и магния), ионные свойства лития могут влиять на депрессию и манию опосредованно через нейротрансмиттеры. Другой потенциальный механизм действия лития связан с его способностью стабилизировать клеточные мембраны за счет активности в натриевых и калиевых каналах.

Польза лития при мании может быть связана с воздействием на дофамин и норадреналин, возможно, путем предотвращения сверхчувствительности дофаминовых рецепторов у человека с манией. Кроме того, литий блокирует некоторые симптомы мании, вызванные кокаином и амфетамином, которые, как считается, опосредованы повышением концентрации дофамина в ЦНС, вызванным стимуляторами. Действие лития на норадреналин варьируется, вызывая начальное продолжительное увеличение обратного захвата, хотя этот эффект не проявляется при длительном применении [*American Society of Hospital Pharmacists*, 2000].

Предполагается, что серотонинергическая активность лития определяет его роль в предотвращении депрессивных эпизодов биполярного расстройства. У некоторых пациентов с биполярным расстройством наблюдается низкая концентрация серотонина в ЦНС. Литий может способствовать выработке серотонина за счет увеличения поглощения триптофана, прекурсора серотонина [*American Society of Health System Pharmacists*, 2000].

С начала 1990-х гг. было высказано предположение, что действие лития внутри клеток нейронов объясняет его терапевтические эффекты, в частности снижение усиленной активности систем вторичных посредников [*Weber, Saklad, Kastenholz*, 1992]. Свидетельства, подтверждающие эту теорию, собирались в течение долгого времени, и их объем расширился. Современные концепции предполагают, что постоянное введение лития изменяет функцию трех сигнальных путей, G-протеина, протеинкиназы А и протеинкиназы С. Кроме того, в настоящее время постулируется, что литий обладает нейропротекторными свойствами. Долговременное введение лития увеличивает

количество нейрозащитных веществ в головном мозге [*Manji*, 2001; *Chang*, 2000]. Считается, что нейропротекторные белки защищают мозг от разрушительных последствий некоторых биохимических процессов. Так, определено, что в этом контексте могут происходить нейроанатомические изменения, связанные с расстройствами настроения, например уменьшение количества нейронов ЦНС и объема клеток. Другая теория заключается в том, что активация рецептора глутамата и NDMA может привести к повреждению клеток. Есть данные, позволяющие предположить, что нейрозащитные белки смягчают подобные повреждения. Хотя это направление исследований является относительно новым, оно открывает хорошие перспективы для более широкого применения лекарственной терапии, а также для получения важной информации об этиологии биполярного расстройства.

Противосудорожные препараты

Три противосудорожных средства, карбамазепин ("Тегретол"), дивалпроекс ("Депакот") и ламотриджин ("Ламиктал"), продемонстрировали эффективность для лечения биполярного расстройства. "Депакот", "Ламиктал" и форма карбамазепина с замедленным высвобождением ("Экветро") одобрены в США. Карбамазепин и дивалпроекс широко используются в течение многих лет, в то время как ламотриджин применяется лишь недавно, поскольку является новым средством. Различные руководства по лечению в целом признают факт, что дивалпроекс является одним из средств первого выбора при мании. Некоторые эксперты считают его предпочтительным средством при быстрой смене фаз, хотя это не универсальная рекомендация. При смешанных эпизодах дивалпроекс рекомендуется как одно из средств первого выбора. Карбамазепин обычно считается средством второго ряда при мании и средством первого или второго ряда при смешанных эпизодах. Ламотриджин одобрен для терапии острой и поддерживающей стадий лечения и обычно считается препаратом первого выбора для лечения биполярной депрессии. Ламотриджин — средство второй линии для биполярного расстройства с быстрым циклом.

Как и у лития, точные механизмы действия противосудорожных средств еще предстоит определить. Примечательно, что некоторые противосудорожные препараты, включая дивалпроекс, ламотриджин и топирамат, продемонстрировали такие же нейропротекторные эффекты, что и литий [*Li, Ketter, Frye*, 2002]. Считается, что карбамазепин

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

действует, продлевая инактивацию натриевых ионных каналов или потенцируя действие ГАМК, основного ингибирующего нейротрансмиттера в ЦНС. Дивалпроекс, по-видимому, работает через оба этих механизма. Большинство противосудорожных средств обладают сходными механизмами действия. Хотя это не доказано, одним из свойств, которые могут объяснить эффективность ламотриджина при биполярном расстройстве, является торможение действия глутамата, возбуждающего нейротрансмиттера [*Korn*, 2000; *Ketter*, *Manji*, *Post*, 2003].

Побочные эффекты и их устранение: карбамазепин и дивалпроекс

Между карбамазепином и дивалпроексом существуют важные различия в терапевтических и побочных эффектах [*Wang*, *Ketter*, 2005; *Cipriani*, et al. 2013]. Побочные эффекты испытывают около 30% пациентов, принимающих карбамазепин [*Hollister*, 1992]. Воздействие на центральную нервную систему является обычным явлением; они включают седативный эффект, головокружение, сонливость, нечеткость зрения и нарушение координации движений. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта включают тошноту, рвоту, диарею и боль в животе, которые можно облегчить, если принимать лекарство с пищей или молоком. Многие побочные эффекты со стороны ЦНС и ЖКТ часто связаны с дозой и могут быть минимизированы небольшим титрованием или снижением дозировки. Дерматологические побочные эффекты могут проявляться покраснением кожи, зудящей сыпью или крапивницей; они часто требуют прекращения лечения. Карбамазепин следует назначать с осторожностью пациентам с сердечными заболеваниями и заболеваниями печени в анамнезе.

Карбамазепин может вызывать снижение количества лейкоцитов. Эти изменения могут быть незначительными, особенно в течение первых нескольких недель лечения, и не являются абсолютным основанием для прекращения приема лекарства. Однако при значительном снижении количества лейкоцитов или связанных с ними компонентов большинство врачей может рассмотреть возможность прекращения приема лекарства и дальнейшей оценки этих гематологических изменений.

Дивалпроекс переносится немного лучше, чем карбамазепин, в отношении побочных эффектов со стороны нервной системы, особенно при меньшем количестве жалоб на усталость и головокружение. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота и несварение желудка, являются обычными, хотя обычно они временные. Использование таблеток с замедленным высвобождением ("Депакот") может уменьшить эти эффекты. Дивалпроекс может иногда нарушать нормальный цикл свертывания крови. Возможное повреждение печени также вероятно при приеме вальпроата, хотя этот эффект в первую очередь замечен у детей, принимающих несколько противосудорожных препаратов.

Для карбамазепина и дивалпроекса требуется мониторинг концентрации в крови с использованием терапевтических диапазонов противосудорожных препаратов (рис. 18.4). Хотя не существует установленных диапазонов для антиманиакальных эффектов, регулярный мониторинг позволит выявить потенциально токсичные уровни препаратов. Концентрацию следует измерять еженедельно в течение первого месяца, а затем каждые 1–3 месяца. Чрезмерно повышенные уровни в сыворотке (передозировка) противосудорожных средств потенциально опасны для жизни. С отравлением карбамазепином связаны неврологические и сердечные нарушения, тогда как передозировка дивалпрокса может вызвать сонливость и кому. Для быстрого достижения терапевтических уровней дивалпроекса в сыворотке крови была предложена ударная доза [*Keck*, et al. 1993]. В этой стратегии используется быстрое титрование в зависимости от массы тела в течение первых 1–5 дней лечения. Непереносимость побочных эффектов или возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами могут ограничивать применение этого формата терапии.

Побочные эффекты и их устранение: ламотриджин

Ламотриджин обычно хорошо переносится, при этом наиболее частыми побочными эффектами являются симптомы со стороны ЦНС, ЖКТ и дерматологические. Общие побочные эффекты со стороны ЦНС — головокружение, головная боль, атаксия, сонливость и тремор. Они часто зависят от дозы. Тошнота и рвота — наиболее частые побочные эффекты со стороны ЖКТ, они также связаны с дозой [*Goldsmith*, et al., 2003].

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Рекомендации по дозировке противосудорожных средств****

Препарат	Диапазон дозировки* (мг/сут.)	Концентрация в сыворотке** (мкг/мл)
Карбамазепин	600–1600	4–10+50–100***
Дивалпроекс	750–1500	
Ламотриджин	50–300	

* Уровни в сыворотке основаны на установленном применении противосудорожных средств. Реакция на нормотимики может быть выше или ниже этих значений.

** Требования к дозировке могут быть меньше для пациентов, принимающих несколько психотропных препаратов.

*** Мониторинг сыворотки может не понадобиться.

**** Дозы для детей и подростков см. в приложении 2.

Рис. 18.4

При приеме ламотриджина могут возникнуть редкие, серьезные и потенциально опасные для жизни дерматологические реакции, включая синдром Стивенса–Джонсона. Специалистам, назначающим лекарства, рекомендуется информировать пациентов об этих рисках и немедленно обращаться за медицинской помощью при появлении сыпи. Однако этого можно избежать путем очень постепенного титрования дозы препарата в соответствии с требованиями FDA. Одновременно добавление дивалпроекса увеличивает вероятность появления серьезной сыпи. Вначале нет различий между незначительными и серьезными высыпаниями. Следование рекомендованному графику медленного титрования снижает риск появления опасной сыпи.

Хотя в настоящее время нет рекомендаций по рутинному офтальмологическому скринингу, врачей, назначающих препарат, информируют о возможности связывания ламотриджина с меланинсодержащей тканью глаза.

Другие противосудорожные препараты

Основываясь на частично совпадающих фармакологических свойствах, в клинической практике другие противосудорожные препараты иногда назначают при резистентном биполярном расстройстве, несмотря на отсутствие хорошо контролируемых

предварительных исследований, подтверждающих их использование. Со временем некоторые из этих препаратов могут подтвердить свою эффективность и в конечном итоге включаются в рекомендации экспертов и/или получают одобрение FDA. Для других противосудорожных средств их эффективность не может быть подтверждена ни на практике, ни в последующих исследованиях. Список других противосудорожных препаратов и комментарии относительно их документально подтвержденной эффективности представлены ниже.

- Окскарбазепин ("Трилептал"): структурный вариант карбамазепина. Теоретическое преимущество перед карбамазепином за счет лучшей переносимости и более благоприятного профиля лекарственного взаимодействия.
- Тиагабин ("Габитрил"): нет надежных доказательств в поддержку использования.
- Леветирацетам ("Кеппра"): нет надежных доказательств в поддержку использования.
- Габапентин ("Нейронтин"): несмотря на то, что он активно продвигается производителем и широко используется после первичного выпуска, нет надежных доказательств в поддержку его использования при лечении биполярного расстройства.
- Прегабалин ("Лирика"): химически похож на габапентин. Нет надежных доказательств в поддержку использования.

Нейролептики второго поколения

Нейролептики давно используются в качестве дополнительных средств при лечении биполярного расстройства. Исторически сложилось так, что нейролептики первого поколения применялись для лечения возбуждения и агрессивного поведения. Затем нейролептики второго поколения стали использоваться в качестве основных средств лечения острой и смешанной мании [*Perlis*, 2007]. В настоящее время нейролептики второго поколения, одобренные FDA для лечения маниакальных и/или смешанных эпизодов, включают арипипразол, азенапин, карипразин, оланзапин, кветиапин, рисперидон и зипразидон. Луразидон, кветиапин и оланзапин в сочетании с флуоксетином одобрены для лечения биполярной

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

депрессии [*Facts and Comparisons*, 2016]. Рекомендации FDA могут изменяться, поэтому альтернативными источниками информации являются информация о продукте производителя и веб-сайт самого управления.

Хотя нейролептики второго поколения несут меньший риск экстрапирамидных побочных эффектов, необходимо учитывать другие потенциально серьезные побочные эффекты, такие как судороги, сердечная аритмия, гипертония и метаболический синдром (повышенный вес, сахарный диабет II типа и гиперлипидемия). В главе 20 приведено полное обсуждение этих препаратов.

Комбинации медикаментов

Пациентам с биполярным расстройством часто требуется прием нескольких лекарств или изменение терапии. Например, противотревожные средства помогают уменьшить тревогу и возбуждение, особенно у пациентов, которые отказываются от антиманиакальных или антипсихотических средств. Дополнительный нейролептик более эффективен, чем один нормотимик, при острых маниакальных эпизодах, которые включают значительную психомоторную активность и бред или галлюцинации. Постоянное лечение нейролептиками после разрешения маниакального эпизода часто не требуется. Однако нередко пациенту с рефрактерным биполярным расстройством требуется комбинация стабилизаторов настроения, антидепрессанта и нейролептика.

Для пациентов с биполярной депрессией роль лечения антидепрессантами остается спорной. Конечно, существует риск вызвать маниакальную или гипоманиакальную смену фазы, а также существуют опасения по поводу того, что антидепрессанты могут спровоцировать переход к быстрым циклам. Кроме того, обсуждается продолжительность лечения антидепрессантами — от 6 недель до 6 месяцев. Разные схемы лечения на практике, вероятно, отражают это противоречие. Что касается выбора лекарств при биполярной депрессии, рекомендации в основном едины: для лечения острого депрессивного эпизода варианты первого выбора включают литий и/или ламотриджин. Некоторые нейролептики второго поколения одобрены FDA для использования при биполярной депрессии. Если прописаны антидепрессанты, рекомендуются СИОЗС

или бупропион — они предпочтительнее ТЦА или ИОЗСН. Следует внимательно наблюдать за пациентами на предмет признаков дисфории, смешанных симптомов, гипомании, мании и быстрых циклов. Кроме того, если нет ответа на антидепрессант, следует провести оценку, чтобы определить, оправданно ли продолжение приема препаратов.

Целью программы повышения эффективности систематического лечения биполярного расстройства (STEP-BD) было определить, улучшают ли антидепрессанты состояние при биполярной депрессии и повышают ли риск мании [*Sachs*, et al., 2007]. Этот крупный проект, спонсируемый Национальным институтом ментального здоровья США, разрабатывался на базе 22 центров в период с 1995 по 2005 г. Численность пациентов в этих центрах составила более 4 тыс. пациентов, из них 366 участвовали в исследовании. Пациенты были рандомизированы для получения плацебо, пароксетина или бупропиона. Нормотимик, который пациенты принимали до включения в исследование, принимался и дальше, и обычно представлял собой литий или вальпроат. Показатели выздоровления составили 23,5% при приеме антидепрессантов и 27,3% при приеме плацебо. Частота случаев смены фазы составляла 10,1% при приеме антидепрессанта и 10,7% при приеме плацебо. Различия в этих показателях не были статистически значимыми.

Заметным ограничением является десятипроцентный уровень отбора для исследования, что составило небольшой процент от общей численности пациентов. Однако исследователи также получили аналогичные результаты в квазиэкспериментальном анализе 335 пациентов STEP-BD, которые не участвовали в исследовании. Вторым ограничением было то, что пациенты с историей мании, вызванной приемом антидепрессантов, не включались в испытание под руководством лечащего врача. Наконец, антидепрессанты, применявшиеся в исследовании, оказались связаны с низкой частотой смены фазы, что ограничивает выводы о мании, возникающей в связи с лечением другими антидепрессантами.

Хотя исследование STEP-BD не разрешает разногласия относительно лечения антидепрессантами при биполярной депрессии, оно является крупнейшим и самым последним испытанием подобного рода и обеспечивает основу для дальнейших исследований [*Sachs*, et al., 2003].

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Продолжительность лечения

Пациентам с биполярным расстройством необходимо длительное (пожизненное) лечение медикаментами. Хотя использование антидепрессантов и нейролептиков может быть ограничено определенными периодами, принятие нормотимика считается рутинной поддерживающей терапией для большинства пациентов. Периоды без приема лекарств редко приносят пользу и часто приводят к рецидивам симптомов. Возможно, со временем будет получено больше доказательств того, что нормотимики обладают нейропротекторным действием, тогда поддерживающая терапия станет еще более важной для достижения положительных результатов. Однако пациенты нередко прекращают прием препаратов от биполярного расстройства без ведома врача. Некоторые пациенты с биполярным расстройством перестают принимать лекарства из-за временного внезапного усиления побочных эффектов и эйфорической природы мании и гипомании, что приводит к рецидиву, ухудшению психического статуса и сопротивляемости лечению.

Обучение пациентов

Всестороннее обучение пациентов имеет решающее значение для соблюдения режима лечения и в конечном итоге для ограничения разрушительных последствий биполярного расстройства. Возможно, самый сложный факт для принятия пациентом — это необходимость длительного лечения. Кроме того, пациенты должны стать активными участниками в выявлении симптомов-мишеней и критических побочных эффектов, особенно при применении лития.

Первый год после постановки диагноза может быть чрезвычайно трудным для пациента и часто отмечен несоблюдением режима лечения и рецидивами. Таким образом, при обучении пациентов следует обсуждать серьезные последствия несоблюдения режима приема препаратов. Некоторые люди могут наивно (или из отрицания) рассматривать периодические маниакальные эпизоды как относительно доброкачественные явления, хотя на самом деле это периоды повышенного риска смертности. Пациенты должны быть проинформированы о том, что повторяющиеся маниакальные эпизоды могут повышать предрасположенность к еще большей мании

в будущем. Кроме того, некоторые пациенты могут фактически стать менее восприимчивыми к лечению, стабилизирующему настроение, из-за повторяющихся эпизодов мании. Психотерапевт может помочь пациентам осознать, что продолжающееся несоблюдение режима приема препаратов на самом деле может способствовать прогрессирующему ухудшению их расстройства.

Психотерапевтические трудности

Профессиональные мнения о литии различаются в зависимости от дисциплины и конкретного врача. Некоторым психотерапевтам легче поддержать использование "натурального" вещества, тогда как другие много слышали о побочных эффектах и токсичности. В то время как пациентов с острым маниакальным синдромом чаще всего госпитализируют, пациенты с гипоманией или циклотимией могут начать прием лекарств в амбулаторных условиях, что становится важной частью процесса стабилизации. В этой роли психотерапевт может помочь пациенту оценить реакцию на препарат и выявить побочные эффекты.

Пациенты часто сопротивляются приему нормотимиков из-за опасений не только побочных, но и терапевтических эффектов. То, что клинически считается симптомом, может быть желаемым состоянием для пациента: более высокий уровень энергии, творческих способностей и уверенности. Важно вместе с пациентом исследовать чувство утраты, которое люди с биполярным расстройством обычно испытывают, когда некоторые аспекты их состояния становятся тяжелее. У пациента с биполярным расстройством желание маниакального "прихода" может быть довольно сильным, подобно тяге, которую испытывает наркоман на начальных этапах выздоровления. Эта аналогия может быть полезна пациентам, которые изо всех сил пытаются принять болезнь и помочь себе. Терапевт может оказать поддержку и успокоить, признав, что мания действительно является мощно подкрепленным "внутренним кайфом", но в конечном итоге тяга к мании уменьшится.

Психотерапия не только применима, но и может быть очень продуктивной для пациента с биполярным расстройством. Микловиц [*Miklowitz*, 1996], рассматривая комбинированную психотерапию и медикаментозное лечение биполярного расстройства, предлагает

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

исчерпывающее и подробное описание двух подходов: семейного психообразования и индивидуальной терапии. Последний вариант включает элементы межличностной терапии аффективных расстройств со стратегиями стабилизации социальных ритмов. Однако терапевт должен уметь определять симптомы гипомании, мании и депрессии, а также необходимость направления к специалистам по корректировке лекарств. Психотерапевт должен проверять особенно тщательно последствия несоблюдения режима медикаментозной терапии, когда симптомы возвращаются, а процессы суждения и понимания у пациента снижаются.

Медикаментозную терапию все чаще отстаивают как помощь для расширенного спектра циклических расстройств настроения, таких как предменструальный синдром, расстройства личности и особенности темперамента [*Jacobsen*, 1993; *Deltito*, 1993; *Akiskal*, 1996; *Akiskal, Bowden*, 2000]. Хотя эти симптомы по своей сути являются вызовом для лечащего врача, не существует научно обоснованных рекомендаций, регулирующих применение лекарств при них. Психотерапевт может столкнуться с пациентами, уже получающими нормотимики, которые не соответствуют диагностическим критериям биполярного расстройства I, биполярного расстройства II или циклотимии. Как и при любой медикаментозной терапии, до назначения этих лекарств важно определить симптомы-мишени и показатели ожидаемого ответа.

КРАТКАЯ СПРАВКА

Лекарства для лечения биполярного расстройства (нормотимики)

Общее название	Фирменное название	Средняя доза (концентрация в сыворотке)	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия* (не все включено)
Карбамазепин	"Тегретол", "Экветро"	600–1600 (4–10 мкг/мл)-	■ Запор ■ Сухость во рту ■ Легкая диарея ■ Легкое головокружение ■ Легкий тремор рук ■ Легкая тошнота	■ Возвратно-поступательное движение глаз ■ Черный стул ■ Кровотечение или кровоподтеки ■ Кровь в моче ■ Затуманенное зрение или двоение в глазах ■ Спутанность сознания ■ Затрудненное дыхание ■ Сильная диарея ■ Чрезвычайная чувствительность глаз или кожи к солнечному свету ■ Нерегулярное сердцебиение ■ Проблемы с мочеиспусканием (затрудненное или болезненное мочеиспускание; невозможность мочеиспускания) ■ Сильная сонливость ■ Кожная сыпь или крапивница ■ Отек ног или рук ■ Желтые глаза или кожа	■ Антикоагулянты (разжижители крови) ■ Противосудорожные препараты ■ Нейролептики ■ Противозачаточные таблетки ■ Буспирон ■ Блокаторы кальциевых каналов ■ Циметидин ■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные, наркотические, миорелаксанты и барбитураты) ■ Грейпфрутовый сок ■ Ингибиторы протеазы ВИЧ ■ Изониазид ■ Литий ■ Макролидные антибиотики ■ Антидепрессанты ИМАО ■ Противогрибковые препараты для перорального применения ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Трициклические антидепрессанты
Предупреждения/меры предосторожности ■ Может быть противопоказан при беременности ■ Нарушение функции печени или почек может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения ■ Суицидальность ■ Анемия ■ Сахарный диабет ■ Гипонатриемия ■ Повышенное внутриглазное давление ■ Токсичность для сердца					

*Потенциал взаимодействия конкретного нормотимика с перечисленными препаратами варьируется.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

КРАТКАЯ СПРАВКА

Лекарства для лечения биполярного расстройства (нормотимики), *продолжение*

Общее название	Фирменное название	Средняя доза (концентрация в сыворотке), мг	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия* (не все включено)
Дивалпроекс	"Депакот"	750–1500 (50–100 мкг/мл)	■ Запор ■ Сухость во рту ■ Выпадение волос ■ Легкая диарея ■ Легкое головокружение ■ Легкий тремор рук ■ Легкая тошнота ■ Прибавление в весе	■ Кровотечение или кровоподтеки ■ Спутанность сознания ■ Сильная боль в животе ■ Сильная сонливость ■ Желтые глаза или кожа	■ Антикоагулянты (разжижители крови) ■ Противосудорожные препараты ■ Аспирин или нестероидные противовоспалительные препараты ■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные, наркотические, миорелаксанты и барбитураты)
Предупреждения/меры предосторожности ■ Может быть противопоказан при беременности ■ При нарушении функции печени или почек может потребоваться корректировка дозировки или прекращение лечения ■ Суицидальность ■ Анемия ■ Панкреатит ■ Синдром поликистозных яичников					

*Потенциал взаимодействия конкретного нормотимика с перечисленными препаратами варьируется.

КРАТКАЯ СПРАВКА

Лекарства для лечения биполярного расстройства (нормотимики), *продолжение*

Общее название	Фирменное название	Средняя доза (концентрация в сыворотке), мг	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия* (не все включено)
Ламотриджин	"Ламиктал"	50–500	■ Затуманенное зрение ■ Сухость во рту ■ Усталость ■ Головная боль ■ Бессонница ■ Легкое головокружение ■ Легкая тошнота ■ Рвота	■ Кровотечение или кровоподтеки ■ Моча темного цвета ■ Лихорадка ■ Изменение настроения ■ Одышка или затрудненное дыхание ■ Кожная сыпь или крапивница	■ Противосудорожные препараты ■ Противозачаточные таблетки, содержащие эстроген ■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные, наркотические, миорелаксанты и барбитураты)
Предупреждения/меры предосторожности ■ Может быть противопоказан при беременности ■ Нарушение функции печени или почек может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения ■ Суицидальность ■ Синдром Стивенса–Джонсона (очень редко)					

*Потенциал взаимодействия конкретного нормотимика с перечисленными препаратами варьируется.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

КРАТКАЯ СПРАВКА

Лекарства для лечения биполярного расстройства (нормотимики), *окончание*

Общее название	Фирменное название	Средняя доза (концентрация в сыворотке), мг	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия* (не все включено)
Литий	"Эскалит", "Литонат"	600–2400 (0,6–1,5 мэкв/л)	■ Угревая сыпь ■ Выпадение волос ■ Учащенное мочеиспускание ■ Легкая диарея ■ Легкий тремор рук ■ Легкая тошнота ■ Чувствительность к холоду ■ Жажда ■ Прибавление в весе	■ Затуманенное зрение ■ Неуклюжесть ■ Спутанность сознания ■ Затрудненное дыхание ■ Нерегулярное сердцебиение ■ Потеря аппетита ■ Мышечная слабость ■ Судороги ■ Сильная диарея ■ Сильная тошнота ■ Сильная сонливость ■ Невнятная речь ■ Отек рук или ног ■ Дрожь	■ Ингибиторы АПФ ■ Нейролептики ■ Блокаторы кальциевых каналов ■ Карбамазепин ■ Мочегонные средства ■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные препараты, наркотические, миорелаксанты и барбитураты) ■ Метронидазол ■ Нестероидные противовоспалительные препараты ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Теофиллин

Предупреждения/меры предосторожности

- Может быть противопоказан при беременности
- Почечная недостаточность может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения
- Сердечный мониторинг по показаниям
- Общий анализ крови по показаниям
- Общий анализ мочи по показаниям
- Мониторинг функции щитовидной железы
- Мониторинг почечной функции

*Потенциал взаимодействия конкретного нормотимика с перечисленными препаратами варьируется.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

19

Анксиолитики

Первым синтезированным бензодиазепином был хлордиазепоксид (“Либриум”), выпущенный в 1957 г. С тех пор было разработано множество других бензодиазепинов, доступных в Соединенных Штатах и других странах мира. Эти препараты используются как при тревоге (седативные средства), так и при бессоннице (снотворные). Дополнительное применение — в качестве анестетиков и поддержки при отмене алкоголя и других наркотиков. Некоторые подобные препараты используются в основном как снотворные (флуразепам, темазепам и триазолам), но они мало отличаются от других бензодиазепинов, за исключением применения. Впервые разработанные, бензодиазепины представляли собой значительно улучшенные варианты по сравнению с ранее доступными средствами против беспокойства: барбитуратами, мепробаматом (“Экванил”, “Милтаун”), тибаматом (“Тибатран”), глютетимидом (“Дориден”), метилприлоном (“Нолудар”) и этихлорвинолом (“Пласидил”). Бензодиазепины обладали большей успокаивающей специфичностью и гораздо меньшей летальностью при передозировке.

Эти препараты очень широко используются (но также ими часто злоупотребляют), потому что тревога и бессонница значительно распространены, а также потому, что эти лекарства очень эффективны и хорошо переносятся. Эффект можно почувствовать в течение 20–30 мин. после перорального приема. Бензодиазепины могут вызывать седативный эффект, нарушать речь, координацию движений, увеличивать время реакции при приеме более высоких доз (или когда человек очень чувствителен к препарату), а иногда и ослаблять запреты и ограничения, как в случае с алкоголем.

Основными различиями между препаратами являются их фармакодинамика: особенно период полувыведения и метаболизм (рис. 19.1). Соединения, имеющие более длительный период полувыведения, имеют тенденцию накапливаться в организме, даже если

их принимать только один раз в день. Эти лекарства требуют менее частого приема, что снижает вероятность злоупотребления. Однако более длительный период полувыведения бензодиазепинов увеличивает вероятность координации движений и делирия, особенно у пожилых людей. Большинство из таких препаратов метаболизируются в печени и, следовательно, могут накапливаться в организме при ее поражении, например алкогольном. Три наименее влияющих на печень препарата — это лоразепам, темазепам и оксазепам. Препараты с очень коротким периодом полувыведения (триазолам, мидазолам и в меньшей степени лоразепам) могут вызывать антероградную амнезию: потерю памяти на короткий период после того, как действие препарата прекратилось. Эти лекарства также необходимо принимать чаще, что приводит к большей вероятности зависимости и злоупотреблений.

Период полураспада бензодиазепинов

- Более 24 часов:
  - Диазепам
  - Хлордиазепоксид
- 18–24 часов:
  - Клоназепам
- 8–16 часов:
  - Лоразепам
  - Алпразолам
  - Золпидем
- Менее 6 часов:
  - Триазолам
  - Залеплон*
  - Эсзопиклон*

* Эти два снотворных препарата, отпускаемых по рецепту, технически не являются бензодиазепинами, но их часто упоминают наряду с бензодиазепинами из-за их применения в качестве снотворных, отпускаемых по рецепту.

Рис. 19.1

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Типы анксиолитиков

Бензодиазепины

Бензодиазепины действуют, взаимодействуя с бензодиазепиновыми рецепторами, которые бывают трех типов. Большинство современных бензодиазепинов проявляют небольшую селективность в отношении этих типов рецепторов; однако потенциально разработанные в будущем смогут обладать большей избирательностью и, возможно, меньшим седативным действием или свойством вызывать зависимость. Бензодиазепиновые рецепторы расположены вместе с рецепторами ГАМК, которые обычно действуют как рецепторы пресинаптического торможения. Бензодиазепиновые рецепторы имеют высокую плотность в лимбической системе. Связывание бензодиазепина с BZ-рецептором усиливает действие ГАМК и увеличивает приток ионов хлора (рис. 19.2; также см. главу 9 для более подробного обсуждения биологических основ тревожных расстройств). На рис. 19.3 показан диапазон дозировок бензодиазепинов.

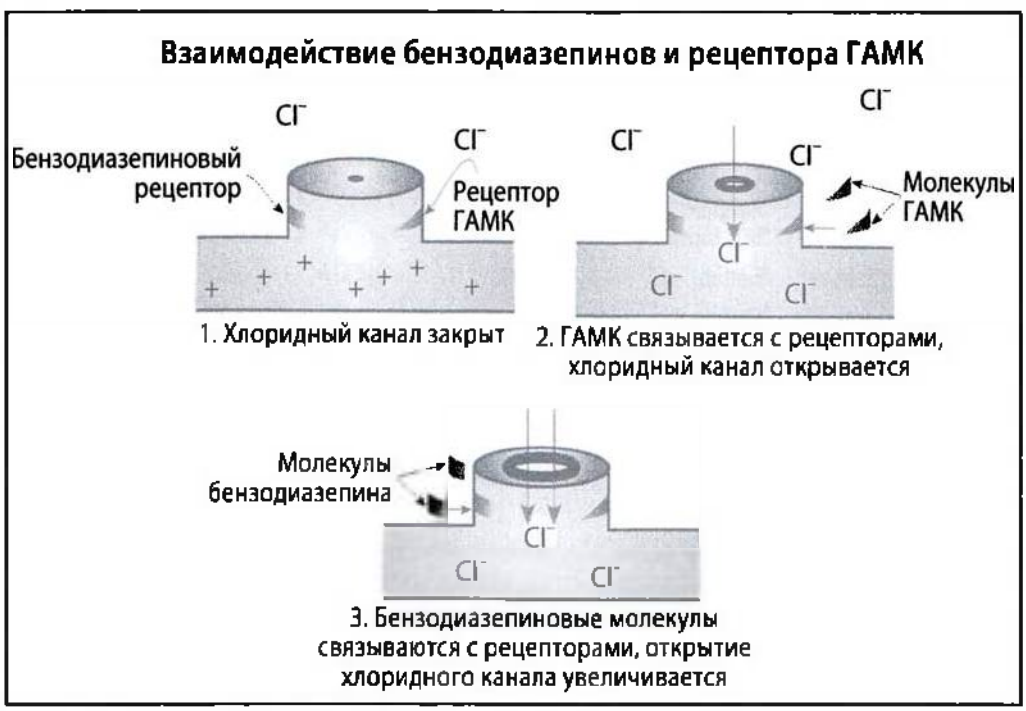


Рис. 19.2

Дозировки анксиолитиков*

Общее название	Фирменное название	Диапазон дозировки однократной дозы (мг)	Обычный диапазон дозировки (мг/сут.)
Бензодиазепины			
Диазепам	"Валлиум"	2–10	4–40
Хлордиазепоксид	"Либриум"	10–50	15–100
Клоназепам	"Клонопин"	0,5–2	1–8
Темазепам	"Ресторил"	15–30	15–60
Лоразепам	"Ативан"	0,5–2	0,5–6
Алпразолам	"Ксанакс", "Ксанакс XR"	0,25–2	0,5–6
Триазолам	"Хальцион"	0,125–0,5	0,125–0,5
Мидазолам	Только инъекционный		
Атипичные и небензодиазепины			
Эстазолам	"Просом"	1–2	1–2
Золпидем	"Амбиен", "Амбиен CR"	5–10, 6, 25–12,5	5–10, 6,25–12,5
Залеплон	"Соната"	5–10	5–10
Эзопиклон	"Лунеста"	1–3	1–3
Суворексант**	"Белсомра"	10–20	10–20
Другие анксиолитики			
Буспирон	"Буспар"	5–20	10–40
Гидроксизин	"Атаракс", "Вистарил"	10–50	30–200
Дифенгидрамин	"Бенадрил"	25–100	75–200
Пропранолол	"Индерал"	10–80	20–160
Атенолол	"Тенормин"	25–100	25–100
Клонидин	"Катапрес", "Капвэй"	0,1–0,3	0,2–0,9
Доксепин	"Силенор"	3–6	3–25
Празосин***	"Минипресс"	1–2	10–20

* Информацию о дозах для детей и подростков см. в приложении 2.

** Уникальное снотворное небензодиазепиновое.

*** Используется для лечения кошмаров (дозы до 15 мг), но низкие дозы также могут уменьшить дневное беспокойство.

Рис. 19.3

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Атипичные бензодиазепины

Есть несколько относительно новых производных бензодиазепина, используемых в качестве снотворных средств (см. рис. 19.3). Эстазолам ("Просом") — это триазолобензодиазепин с быстрым началом действия, промежуточным периодом полувыведения и отсутствием значительных активных метаболитов; таким образом, он не имеет тенденции к накоплению и дневному седативному эффекту. Квазепам ("Дорал") имеет тот же активный метаболит, что и флуразепам, и обладает схожими свойствами. Золпидем ("Амбиен") и зопиклон ("Лунеста") — небензодиазепины короткого действия.

Залеплон ("Соната") с периодом полувыведения в 1 час — небензодиазепиновый снотворный препарат самого короткого действия. Некоторые исследования показывают, что эти препараты могут быть связаны с меньшими когнитивными нарушениями и реже вызывают зависимость. Вероятно, это связано с их большей специфичностью при взаимодействии преимущественно только с одним из трех бензодиазепиновых рецепторов. Большинство бензодиазепинов имеют тенденцию подавлять фазу БДГ и стадии 3 и 4 (дельта) сна [*Nishino, Mignot, Dement*, 1998], тем самым изменяя "архитектуру сна", что делает сон менее качественным. Это может привести к дневной усталости и нарушению концентрации внимания. Однако было показано, что золпидем, эзопидон и залеплон практически не влияют на "архитектуру сна" и поэтому предпочтительны в качестве снотворных средств. Однако основная проблема этих препаратов заключается в том, что они могут вызывать антероградную амнезию и связанные с ней амнестические формы поведения, такие как ходьба или еда во сне [*Cubala, Gabriellson*, 2014].

Буспирон

Буспирон — уникальное успокаивающее средство. Он действует как полный агонист ауторецептора серотонина 1A(5HT1A) и как частичный агонист постсинаптического рецептора 5-HT1A. Буспирон, как правило, имеет отсроченное начало действия — аналогично антидепрессантам. Типичная начальная доза составляет 5 мг 2 или 3 раза в день; обычно пациентам требуется от 20 до 40 мг в день в разделенных дозах (см. рис. 19.3). Снижение тревоги наблюдается в течение 1-2 недель.

Преимущества буспирона перед бензодиазепинами заключаются в том, что он не связан с толерантностью или зависимостью, не взаимодействует с другими депрессантами ЦНС (такими как алкоголь) и не связан с нарушением психомоторной функции. Недостатки препарата — отсроченное начало действия и избирательная эффективность, особенно у людей, принимавших бензодиазепины. Наиболее частыми побочными эффектами буспирона являются тошнота, головокружение и, как ни парадоксально, беспокойство.

Антигистаминные препараты

Некоторые антигистамины часто используются при лечении тревоги: гидроксизин ("Вистарил", "Атаракс") и дифенгидрамин ("Бенадрил") (см. рис. 19.3). Они действуют, блокируя гистаминовые рецепторы в ЦНС, вызывая седативный эффект и тем самым уменьшая беспокойство. Эти препараты также могут вызывать сонливость, снижение работоспособности и различные антихолинергические эффекты (например, сухость во рту, помутнение зрения, задержку мочи). Они начинают действовать в течение 20–30 мин. и работают в течение 4–6 часов. Эти лекарства не вызывают привыкания, но имеют определенный недостаток — может развиться толерантность к их анксиолитическим (успокаивающим) эффектам, и они, как правило, имеют узкое терапевтическое окно между снижением тревожности и седативным действием. Когда антигистаминный препарат используется при тревоге в течение дня, важно начинать с минимально возможной дозы, чтобы оценить седативный эффект на пациента, поскольку существуют значительные индивидуальные различия. Распространенным вариантом, как и в случае с бензодиазепинами и другими седативными препаратами, является прием первой дозы вечером или в выходные дни, чтобы оценить реакцию.

Бета-блокаторы

Бета-адреноблокаторы — это препараты, которые блокируют действие норадреналина на рецептор. Они очень эффективны при уменьшении периферических проявлений тревоги (учащение пульса, потоотделение, тремор), но не очень эффективны при блокировании внутреннего переживания тревоги. Другими словами,

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

у пациента может уменьшиться дрожь, потоотделение и тошнота, но сохраняются скачки мыслей и катастрофическое мышление. Они очень эффективно используются для лечения беспокойства, связанного с выступлениями, например страха публичных выступлений, поскольку уменьшают дрожание голоса и тремор, связанный с тревогой. Наиболее часто используемым бета-блокатором является пропранолол ("Индерал"), но также используются атенолол ("Тенормин") и некоторые другие (см. рис. 19.3). Бета-блокаторы могут вызывать головокружение и снижение артериального давления (фактически их основное применение — гипотензивный эффект), а при длительном применении могут вызвать депрессию. Эти препараты с определенным эффектом использовались в качестве дополнительных средств при лечении панического расстройства. Бета-блокаторы не вызывают привыкания, но их следует отменять медленно, чтобы избежать повышения артериального давления в связи с отменой. При использовании препарата для лечения тревоги первое применение пациентом не должно предшествовать важному событию, вызывающему тревогу. Как и в случае с бензодиазепинами, лекарство следует предварительно "протестировать", поскольку существуют индивидуальные различия у пациентов в вопросе побочных эффектов.

Клонидин

Клонидин ("Катапрес", "Капвэй") является агонистом альфа-2-адренорецепторов, который, таким образом, действует как пресинаптический ингибитор высвобождения норадреналина. Обычно он используется для лечения гипертонии (в качестве бета-адреноблокатора), но с некоторым успехом применяется для лечения тревожных расстройств. Препарат также используется для лечения синдрома отмены опиатов. Типичная начальная доза составляет 0,1 мг 2-3 раза в день (см. рис. 19.3). Он также доступен в виде трансдермального пластыря.

Празосин

Празозин ("Минипресс") был изначально разработан для лечения высокого кровяного давления. Совершенно случайно выяснилось, что препарат также является эффективным средством от кошмаров

(чаще всего наблюдаемых при ПТСР). Поскольку он снижает артериальное давление, начальные дозы должны быть низкими (например, 1-2 мг), чтобы избежать ортостатической гипотензии. Типичная эффективная доза составляет 13 мг. Более низкие дозы в 2–5 мг дважды в день также могут лечить дневное беспокойство.

Продолжительность лечения

Лекарства от тревоги, особенно бензодиазепины, могут облегчить беспокойство независимо от причины: ситуативный стресс, гипертиреоз или маниакальное возбуждение (рис. 19.4). Конечно, очень важно распознать и лечить ведущее заболевание. Следует избегать использования бензодиазепинов до тех пор, пока не будут опробованы другие меры (например, психотерапия и практики расслабления) или пока не возникнет серьезный уровень тревоги.

Показания к применению анксиолитиков

Дисрегуляция реакций

- Фобические расстройства
- Панические расстройства
- Генерализованное тревожное расстройство
- Обсессивно-компульсивное расстройство
- Посттравматическое стрессовое расстройство
- Психофизиологические расстройства, связанные с тревогой (соматизированное расстройство)
- Другие расстройства с выраженной тревогой или возбуждением

Рис. 19.4

Бензодиазепины весьма безопасны и эффективны при краткосрочном лечении тревоги. Однако длительное использование (более 6 месяцев) может привести к развитию толерантности и зависимости. Было несколько волн общественного беспокойства по поводу рисков злоупотребления бензодиазепинами. Несколько десятилетий назад существовало много опасений по поводу злоупотребления "Валиумом", как это показано в книге *I'm Dancing as Fast as I Can* [*Gordon*, 1990]. Эти опасения все еще сохраняются в отношении всех

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

бензодиазепинов. Некоторые из них оправданны, но при осмотрительном использовании бензодиазепины могут значительно улучшить качество жизни человека, борющегося с генерализованным тревожным или паническим расстройством.

Из-за потенциальной зависимости и злоупотребления бензодиазепинами лучше всего применять их только в качестве краткосрочного лечения (одного неудачного опыта с кем-то, кто злоупотребляет этими препаратами, достаточно, чтобы заставить вас поклясться никогда больше не назначать их на длительный срок). Проблема заключается в том, чтобы заранее определить тот небольшой процент людей, подвергающихся высокому риску злоупотребления. Предыдущий анамнез злоупотребления психоактивными веществами, конечно, является хорошим предиктором, но не всегда. С другой стороны, многие люди принимают умеренные дозы бензодиазепинов в течение многих лет без увеличения дозы или каких-либо вредных побочных эффектов. А некоторые пациенты с паническим или другими тревожными расстройствами, которые не переносят или не реагируют на другие формы лечения (такие как антидепрессанты или буспирон), хорошо переносят длительную поддерживающую терапию бензодиазепинами без развития злоупотребления. Тем не менее длительное лечение бензодиазепинами в настоящее время, вероятно, так и останется спорным.

Отмена бензодиазепинов

Слабые транквилизаторы и седативно-снотворные средства широко используются в общей врачебной практике и психиатрии. Хотя бензодиазепины как класс намного безопаснее, чем предыдущие препараты (меньше риск зависимости и злоупотребления, а симптомы отмены, как правило, гораздо менее опасны, чем при применении барбитуратов), проблемы действительно существуют, когда пациенты начинают снижать дозы, особенно если они быстро или внезапно прекращают прием. Синдром отмены бензодиазепинов встречается часто. Последствия резкого прекращения могут нанести серьезный вред пациенту, иногда даже оказаться опасными, и их почти всегда можно избежать, если врач внимательно следит за рекомендациями по прекращению приема.

Когда пациенты принимают препарат ежедневно в течение нескольких недель, особенно в дозах от умеренных до высоких, нервная система адаптируется к введению препаратов (развивается толерантность), так что любое быстрое падение уровня лекарства в крови может спровоцировать синдром отмены. Симптомы отмены могут быть следующими [*Smith, Wesson*, 1983].

От легких к умеренным

- Беспокойство
- Возбуждение
- Бессонница
- Кошмары

Тяжелые

- Судороги
- Лихорадка
- Психоз
- Смерть

Как правило, успокаивающие препараты с коротким периодом полувыведения (см. рис. 19.1) с большей вероятностью вызывают симптомы отмены (поскольку лекарства выводятся из организма быстрее). Однако очевидно, что синдром отмены может происходить со всеми слабыми транквилизаторами и седативно-снотворными средствами (за исключением буспирона и, возможно, золпидема, которые являются химическими соединениями, не связанными с бензодиазепинами).

Часто симптомы тревоги возникают после прекращения приема лекарств. Иногда бывает трудно отличить симптомы тревоги, связанные с синдромом отмены как таковым, и повторным появлением первичной тревоги, связанным с исходным тревожным расстройством. Одна из определяющих черт заключается в том, что, если симптомы сохраняются более 2 недель, как правило, это указывает на стойкость ведущего заболевания. В таких случаях прекращение лечения является преждевременным (поскольку ведущее заболевание еще не излечено), и продолжение лечения является оправданным. Однако симптомы отмены могут имитировать симптомы тревоги, особенно при паническом расстройстве.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Когда установлено, что симптомы являются проявлением отмены, прием препарата следует возобновить или вернуть к дозировке, которая применялась ранее для хронического лечения. Затем можно начать *очень медленный* режим снижения суточной дозировки в неделю на 5–10%. При использовании транквилизаторов с более коротким периодом полувыведения скорость прекращения приема лекарств должна быть еще более постепенной, т.е. между постепенным уменьшением дозы должно быть больше времени.

По причинам, которые пока до конца не изучены, многие пациенты обнаруживают, что особенно трудно отменить самую последнюю дозу, даже если до этого момента постепенное прекращение приема проходило успешно. Например, у многих пациентов возникают проблемы с отменой последней дозы алпразолама (например, 0,25 мг 2 раза в день). Рекомендуется не торопиться на этом заключительном этапе прекращения употребления препаратов. Возможно, будет разумно потратить дополнительный месяц или два, чтобы постепенно прекратить прием лекарства. В некоторых случаях можно рассмотреть возможность продолжения лечения с использованием микродоз этих медикаментов — если нет заметных побочных эффектов и действительно нет противопоказаний для длительного лечения очень низкими дозами слабых транквилизаторов.

Наконец, в тяжелых случаях зависимости (высокие дозы) безопаснее всего проводить детоксикацию в стационаре. Противосудорожные препараты, такие как карбамазепин, эффективны при контроле абстинентного синдрома, но также можно использовать бензодиазепин длительного действия, такой как диазепам.

Обучение пациентов

Пациентов, которым назначены транквилизаторы, следует предупредить об опасности развития зависимости, о рисках взаимодействия лекарств с алкоголем и о возможном нарушении координации (включая вождение автомобиля). Возможно, будет полезно договориться с клиентом о том, что тот будет принимать медикаменты только в течение определенного периода времени, например одного месяца. Некоторые пациенты слишком быстро просят прописать лекарства от тревоги, а некоторые решаются на их прием неохотно. Оба варианта представляют собой проблему, которую необходимо

решить. Например, некоторые пациенты страдают тяжелой, инвалидизирующей тревогой или бессонницей, их необходимо поощрять к приему анксиолитиков в течение короткого периода времени. Пациентов нужно заверить в том, что они не станут зависимыми за несколько дней лечения.

Пациенты, принимающие буспирон, часто нуждаются в сильной поддержке, чтобы продолжать принимать лекарство достаточно долго и получить от этого пользу. Это особенно актуально для тех, кто ищет "быстрое решение". Исследования показывают, что эффекты буспирона возрастают после 3–6 месяцев применения.

Пациентов, принимающих лекарства в течение некоторого времени, необходимо предостеречь от резкого прекращения приема, поскольку это может привести к тяжелому синдрому отмены и возникновению судорог. Снижение дозы может привести к повторному появлению симптомов тревоги, от которых лечится человек, включая панические атаки. Если это связано только с отменой препарата, симптомы обычно проходят в течение 2 недель. По этой причине, как указывалось выше, после длительного применения лучше всего очень медленно снижать дозы бензодиазепинов.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

КРАТКАЯ СПРАВКА

Лекарства для лечения тревоги

Общее название	Фирменное название	Средняя доза, мг	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия* (не все включено)
Анксиолитики		Одна доза	■ Затуманенное зрение ■ Головокружение ■ Тошнота	■ Амнестические эффекты ■ Спутанность сознания ■ Чрезмерная сонливость ■ Возбуждение ■ Сильная слабость ■ Одышка ■ Кожная сыпь или крапивница ■ Невнятная речь ■ Отек рук или ног	■ Бета-блокаторы ■ Противозачаточные таблетки ■ Блокаторы кальциевых каналов ■ Карбамазепин ■ Дигоксин ■ Дисульфирам ■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные, ■ Наркотические, миорелаксанты и барбитураты) ■ Грейпфрутовый сок ■ Ингибиторы протеазы ВИЧ ■ Изониазид ■ Леводопа ■ Макролидные антибиотики ■ Противогрибковые препараты для перорального применения ■ Пролоксифен ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Вальпроевая кислота
Алпразолам	"Ксанакс"	0,25–2			
Хлордиазепоксид	"Либриум"	10–50			
Клоназепам	"Клонопин"	0,5–2			
Диазепам	"Валиум"	2–10			
Оразепам	"Ативан"	0,5–2			
Снотворно-седативные средства		Суточная доза			
Доксепин	"Силенор"	3–6			
Эзопиклон	"Лунеста"	1–3			
Рамелтеон	"Розерем"	4–16			
Суворексант	"Белсомра"	15–40			
Темазепам	"Ресторил"	15–30			
Триазолам	"Хальцион"	0,25–0,5			
Залеплон	"Соната"	5–10			
Золпидем	"Амбиен"	5–10			
Золпидем	"Интермеццо"	1,75			

Предупреждения/меры предосторожности

- Может быть противопоказан при беременности
- Нарушение функции печени или почек может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения
- Повышенное внутриглазное давление
- Толерантность/зависимость
- Синдром отмены после быстрого снижения дозировки или резкого прекращения лечения

**Потенциал взаимодействия конкретного бензодиазепина с перечисленными препаратами варьируется.*

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

20

Антипсихотические средства

Нейролептики произвели настоящую революцию в лечении психотических расстройств. Их эффективность настолько превосходит предыдущие методы лечения, что можно говорить о начале новой эры в лечении тяжелых психических заболеваний. Хлорпромазин ("Торазин", "Аминазин") впервые применили в 1952 г. в качестве послеоперационного седативного средства. Впоследствии препарат использовался как успокаивающее средство для пациентов в психиатрических отделениях, и вскоре обнаружилось, что он также обладает антипсихотическими свойствами. Вскоре были разработаны другие "фенотиазины".

Когда эти препараты впервые применили в клинических условиях, их механизм действия был неизвестен, хотя соединения явно были достаточно успешными в уменьшении психотических симптомов. Более поздние исследования показали, что нейролептики вызывают химическую блокаду постсинаптических рецепторов дофамина D2, и их клиническая эффективность коррелирует со степенью блокады дофамина. Это привело к допаминовой гипотезе шизофрении (глава 11).

Затем были разработаны другие, химически отличающиеся блокаторы дофамина, такие как тиотиксен, галоперидол, локсапин, молиндон и пимозид. Все эти антипсихотики являются мощными блокаторами дофамина и в совокупности называются *нейролептиками* (часто — *нейролептиками первого поколения*), потому что они непреднамеренно вызывают определенные неврологические побочные эффекты (обсуждаются ниже). Совсем недавно были разработаны нейролептики второго поколения, часто называемые *атипичными нейролептиками* (клозапин, оланзапин и другие), которые являются эффективными антипсихотическими веществами, но при этом они выступают относительно слабыми блокаторами дофамина

и вызывают минимальные неврологические побочные эффекты. Эта группа медикаментов произвела революцию в лечении психозов (обсуждается отдельно в этой главе).

Нейролептики первого поколения

Фенотиазины и аналогичные нейролептики можно разделить на группы с высокой и низкой активностью (рис. 20.1). Кроме того, их можно ранжировать в соответствии с их тенденцией вызывать экстрапирамидные симптомы (ЭПС) по сравнению с седативными и антихолинергическими побочными эффектами (рис. 20.2).

Побочные эффекты и их устранение

Все нейролептики первого поколения в большей или меньшей степени вызывают следующие побочные эффекты, которые можно разделить на пять групп.

Экстрапирамидные

Нейролептики первого поколения вызывают экстрапирамидные побочные эффекты из-за блокады дофаминовых рецепторов. Помимо уменьшения позитивных психотических симптомов за счет блокады дофамина в мезолимбической области, они, к сожалению, вызывают экстрапирамидные симптомы за счет блокады дофамина и в базальных ганглиях. Существует 3 типа острых экстрапирамидных симптомов. Побочные паркинсонические эффекты, напоминающие болезнь Паркинсона, включают замедленные движения, изменение выражения лица, тремор конечностей в состоянии покоя и шаркающую походку. Симптомы дистонии включают стойкие мышечные спазмы, обычно шеи или плеч (например, кривошея) и могут быть довольно пугающими и болезненными. *Акатизия* означает сильное ощущение неусидчивости. Иногда этот побочный эффект можно спутать с психотическим возбуждением и, таким образом, по ошибке увеличить дозу лекарства, что приводит к усилению акатизии. Тяжелая акатизия может быть очень неприятной и коррелирует с повышенными рисками несоблюдения режима приема лекарств и суицида.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Дозировки нейролептиков****

Общее название	Фирменное название	Диапазон дозировки (мг/сут.)	Эквивалентность* (мг)
Низкая эффективность			
Хлорпромазин	"Торазин"	50–1500	100
Высокая эффективность			
Флуфеназин	"Проликсин"**	3–45	2
Галоперидол	"Халдол"**	2–40	2
Локсапин	"Локситан"	50–250	10
Перфеназин	"Трилафон"	8–60	10
Пимозид	"Орап"	1–10	1
Второе поколение			
Арипипразол	"Абилифай"	10–30	10
Азенапин	"Сафрис"	5–20	10
Брекспипразол	"Рексулти"	0,5–4	1
Карипразин	"Врайлар"	1,5–6	1
Клозапин***	"Клозарил"	300–900	50
Илоперидон	"Фанапт"	12–24	1-2
Лурасидон	"Латуда"	40–80	10
Оланзапин***	"Зипрекса"**	5–20	1-2
Палиперидон	"Инвега"**	3–12	1-2
Кветиапин	"Сероквель"	300–750	100
Рисперидон ***	"Риспердал"**	4–16	1-2
Зипразидон	"Геодон"	40–160	10
Противопаркинсонические/ антихолинергические препараты		100–300	
Амантадин	"Симметрел"	1–8	
Бензтропина мезилат	"Когентин"	2–8	
Бипериден	"Акинетон"	25–100	
Дифенгидрамин	"Бенадрил"	5–15	
Тригексифенидил	"Артане"		

* Доза, необходимая для достижения эффективности 100 мг хлорпромазина.

** Доступен в форме для внутримышечного введения с замедленным высвобождением.

*** Нейролептик второго поколения.

**** Дозировки для детей и подростков см. в приложении 2.

Рис. 20.1

Побочные эффекты нейролептиков

Препарат	Седативный эффект	Экстрапирамидные эффекты*	Антихолинергические эффекты**
Арипипразол	+	+/0	0
Азенапин	+	+	+
Брекспипразол	+	+	0
Карипразин	+	+	0
Хлорпромазин	++++	++	++++
Клозапин	++++	0	+++++
Флуфеназин	+	+++++	++
Галоперидол	+	+++++	+
Илоперидон	++	+/0	++
Лурасидон	+	+/0	0
Оланзапин	+	+/0	+
Палиперидон	+	+	+
Перфеназин	++	+++	++
Пимозид	+	+++++	+
Кветиапин	+	+	0
Рисперидон	+	+	+
Зипразидон	+	+/0	++

* Острые: дистония Паркинсона, акатизия. Не отражает риск поздней дискинезии.

** Все нейролептики первого поколения могут вызывать позднюю дискинезию.

Рис. 20.2

Антихолинергические

Антипсихотические препараты блокируют рецепторы ацетилхолина и тем самым влияют на парасимпатическую нервную систему. Это приводит к сухости слизистых (особенно во рту и глазах), нечеткости зрения (особенно вблизи), замедлению работы кишечника (запор), затрудненному мочеиспусканию, седативному эффекту и сексуальной дисфункции. Эти симптомы могут быть очень легкими или, в зависимости от типа лекарств, довольно серьезными и приводить к потере трудоспособности.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Антиадренергические

Нейролептики вызывают альфа-адренергическую блокаду, что приводит к ортостатической гипотензии. Это означает, что, когда человек встает, артериальное давление резко падает, приводя к краткосрочному приступу головокружения и, возможно, падениям и травмам.

Поздняя дискинезия

Все вышеперечисленные побочные эффекты проявляются в течение первых нескольких часов или дней лечения либо при увеличении дозы. Напротив, поздние дискинезии (расстройства, связанные с непроизвольными движениями) появляются на поздних этапах лечения или при уменьшении дозы либо прекращении приема лекарств. Эти расстройства обычно со временем медленно облегчаются, но могут сохраняться в течение многих лет даже после прекращения приема лекарств.

Атипичные

Как и в случае с любыми препаратами, у некоторых людей могут быть аллергические реакции на нейролептики. Также увеличение веса — частый побочный эффект. Агранулоцитоз, очень серьезное нарушение в общем анализе крови, редко возникает при приеме некоторых нейролептиков и может первоначально проявляться в виде лихорадки. Кроме того, ранее поступала информация о возникновении гепатита, сейчас о таких случаях не сообщают. Поскольку нейролептики снижают судорожный порог, они могут вызывать значительные судороги. Эти препараты также мешают регулированию температуры и могут привести к гипертермии, особенно когда человек занимается спортом в теплую погоду. Некоторые нейролептики повышают уровень пролактина, что может вызвать лактацию. Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) — редкая, но потенциально смертельная реакция на антипсихотические препараты. Для него характерны лихорадка, спутанность сознания и мышечная ригидность. Если не распознать и вовремя не лечить это состояние, оно может привести к необратимой коме и смерти.

Побочные эффекты, требующие изменений в приеме нейролептиков

- Спутанное сознание.
- Падения.
- Трудности с мочеиспусканием.
- Длительный или сильный запор.
- Сыпь.
- Высокая температура (может быть из-за агранулоцитоза или ЗНС).
- Непроизвольные движения.
- Желтуха (желтоватое изменение цвета кожи или глаз).
- Сильный седативный эффект.
- Сильная неусидчивость.
- Мышечный спазм (например, кривошея).

Устранение побочных эффектов

Многие побочные эффекты нейролептиков можно контролировать, чтобы они не причиняли пациенту слишком значительного беспокойства. Это гарантирует, что пациенты будут более охотно придерживаться режима лечения. Некоторые побочные эффекты, в частности седативный, можно контролировать, уменьшив дозу или сменив на менее седативный нейролептик (всегда следует использовать минимальную эффективную дозу, хотя определить ее не всегда легко). Экстрапирамидные побочные эффекты можно уменьшить, переключившись на менее сильные (и более седативные) препараты. Кроме того, экстрапирамидные побочные эффекты обычно купируются добавлением противопаркинсонических соединений (таких как бензтропин, тригексифенидил или бипериден; см. рис. 20.1). Однако эти лекарства также имеют свои побочные эффекты (сухость во рту, помутнение зрения и запор), но обычно довольно хорошо переносятся. Акатизию можно лечить противопаркинсоническими препаратами, бета-блокаторами (такими как пропранолол), бензодиазипинами или их комбинацией. Обычно путем корректировки дозы, смены лекарств и/или добавления дополнительных лекарств (например, противопаркинсонических) побочные эффекты нейролептиков могут быть уменьшены до переносимого уровня.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Нейролептики второго поколения

В отличие от нейролептиков первого поколения, аналоги второго поколения являются сильными блокаторами серотонина (5-HT2A и 5-HT2C) и производят блокаду дофамина (D2) в различной степени. Клозапин является прототипом. Он эффективен как при позитивных, так и при негативных симптомах. Исследования показали, что до 40% тех, кто не реагирует на галоперидол и хлорпромазин, реагируют на клозапин.

Клозапин крайне редко провоцирует экстрапирамидные побочные эффекты и случаи поздней дискинезии. Он обладает сильным седативным действием и имеет некоторые побочные антихолинергические и антиадренергические эффекты (см. рис. 20.2). Седативный эффект и сиалорея (слюнотечение) являются наиболее неприятными побочными эффектами, которые часто приводят к преждевременному прекращению приема препарата. Клозапин снижает судорожный порог и может вызвать гепатит. Однако наиболее тревожным побочным эффектом является серьезное нарушение в общем анализе крови — агранулоцитоз, в результате которого в США умерло несколько человек. Пациенты умерли, хотя проводился обязательный еженедельный мониторинг количества лейкоцитов (стоит отметить, что через 6 месяцев при нормальных показателях крови мониторинг может проводиться каждые 2 недели). Клозапин может стоить до 10 тыс. долл. в год из-за необходимости еженедельных анализов крови, хотя эти расходы компенсируются сокращением госпитализаций. Кроме того, было несколько случаев внезапной смерти, связанной с клозапином, предположительно из-за проблем с сердцем.

После выпуска клозапина исследователи стремились разработать нейролептик второго поколения без побочных эффектов, как у клозапина (особенно агранулоцитоза). На момент написания этого руководства было выпущено 11 других атипичных препаратов — рисперидон, палиперидон, оланзапин, кветиапин, арипипразол, азенапин, ибперидон, луразидон, брекспипразол, карипразин и зипразидон. Еще несколько аналогов могут вскоре появиться в продаже. Эти вещества несколько различаются по своему фармакологическому профилю и, как группа, могут произвести революцию в лечении шизофрении и, возможно, аффективных психозов.

Преимущества нейролептиков второго поколения включают лучшую переносимость, значительное снижение риска поздней

дискинезии и других подкорковых двигательных нарушений, уменьшение негативных симптомов, улучшение когнитивных функций и нейроанатомических изменений (увеличение боковых желудочков). Их использование привело к улучшению реабилитации пациентов.

Арипипразол ("Абилифай"), как "Геодон" и более новые нейролептики, обладает меньшим седативным действием и менее способствует увеличению веса. Но может вызывать тошноту и беспокойство, особенно поначалу.

Оланзапин ("Зипрекса") имеет очень низкую тенденцию вызывать экстрапирамидные побочные эффекты. Тем не менее он обладает седативным действием и имеет тенденцию вызывать увеличение веса и проблемы с углеводным обменом.

Палиперидон ("Инвега") — метаболит рисперидона, который продается как отдельный препарат. Он имеет те же побочные эффекты, что и рисперидон, но может лучше переноситься из-за состава с пролонгированным высвобождением.

Кветиапин ("Сероквель") имеет низкую частоту экстрапирамидных побочных эффектов. Он обладает седативным действием и может вызвать сухость во рту.

Зипразидон ("Геодон") обладает меньшим седативным действием и меньше вызывает прибавку в весе, но может вызывать экстрапирамидные побочные эффекты. Он может иметь большее влияние на сердечную проводимость (удлинение интервала QT), чем другие нейролептики второго поколения, и его следует избегать пациентам с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Рисперидон ("Риспердал") был первым нейролептиком второго поколения после клозапина. Это очень мощный блокатор дофамина со значительным риском возникновения экстрапирамидных побочных эффектов (обычно при дозах выше 6 или 7 мг) и вызывает минимальный седативный эффект.

Преимущество азенапина ("Сафрис") в том, что его можно вводить сублингвально, увеличивая комплаентность (например, в больничных условиях пациенты не могут избежать приема препарата). Его также можно использовать парентерально, если это необходимо.

Илоперидон ("Фанапт") является эффективным нейролептиком, который может вызывать гипотензию, но имеет очень незначительные экстрапирамидные и метаболические побочные эффекты, если

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

таковые вообще возникают. Дозирование следует начинать с низкого уровня (1 мг) и медленно титровать (до 12 мг).

Луразидон ("Латуда") имеет преимущество в уменьшении побочных эффектов. Его необходимо принимать во время еды.

Брекспипразол ("Рексулти") имеет побочные эффекты, аналогичные его "родственнику" арипипразолу, и может быть более полезным при депрессии и для улучшения когнитивных функций.

Карипразин ("Врайлар") имеет незначительные побочные эффекты, но может активно взаимодействовать с другими лекарствами, поэтому его следует использовать с осторожностью.

Другие побочные эффекты

Общественное беспокойство по поводу применения нейролептиков второго поколения было связано с их тенденцией вызывать увеличение веса, изменение углеводного обмена, подобное диабету, и изменение липидного обмена. Были случаи, когда это не обнаруживалось до тех пор, пока у пациента не развивалась диабетическая кома. Кроме того, иногда диабетические явления не исчезали после прекращения приема лекарств. Повышение уровня липидов в сыворотке крови может привести к повышенному риску сердечных заболеваний и инсульта [*Lindenmayer*, et al., 2003; *Stahl*, 2013; *Wirshing*, et al., 2002]. Степень этого риска обсуждалась на совместной конференции Американской диабетической ассоциации, Американской психиатрической ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов [*Journal of Clinical Psychiatry*, 2004]. Общие выводы заключались в том, что клозапин и оланзапин, по-видимому, обладают значительными метаболическими эффектами, рисперидон и кветиапин, скорее всего, имеют более низкие метаболические эффекты, а зипразидон и арипипразол имеют минимальные метаболические эффекты (хотя они менее изучены). Предполагается, что новые нейролептики (луразидон, илоперидон, брекспипразол) обладают меньшим метаболическим воздействием. Врачи рекомендуют, чтобы у всех пациентов, принимающих эти лекарства, регулярно проверяли изменения веса, уровень сахара в крови и уровни липидов (до начала приема лекарств и с начала приема с трехмесячными интервалами).

Подбор препаратов

Нейролептики, как правило, эффективны при лечении психотических симптомов, независимо от расстройства. Они могут быть полезны при бредовых расстройствах, вызванных употреблением психоактивных веществ, бреде, шизофрении, мании и т.д. Нейролептики первого поколения, как правило, эффективны при позитивных симптомах, но мало помогают в улучшении негативных симптомов. Новые нейролептики второго поколения более эффективны при негативных симптомах, хотя они тоже не являются панацеей, поскольку работают только примерно в 30% случаев. Как показало исследование под названием CATIE [*Lieberman*, et al., 2005] и более свежий метаанализ [*Leucht*, et al., 2009], оланзапин более эффективен, чем другие нейролептики второго поколения, но также имеет больше метаболических побочных эффектов. При выборе антипсихотического средства необходимо взвесить эффективность и побочные эффекты. Выбор лекарства должен быть основан на трех факторах.

- Если нейролептики успешно применялись в прошлом, обычно снова назначают те же лекарства.
- Важно учитывать состояние двигательной функции пациента. Как правило, очень возбужденным пациентам может быть назначено более седативное (с низкой активностью) лекарство, тогда как пациентам с выраженным регрессом или при синдроме отмены назначают менее седативный (с высокой активностью) лекарственный препарат.
- Профиль побочных эффектов выбранного нейролептика необходимо учитывать в зависимости от конкретного пациента (рис. 20.3). Например, у пожилых людей препараты с сильными антихолинергическими эффектами могут усилить спутанность сознания и проблемы с памятью, поэтому часто используются сильнодействующие препараты, такие как галоперидол или перфеназин.

Индивидуальные различия в метаболизме лекарств могут быть значительными, а диапазоны дозировок довольно широки, поэтому всегда трудно определить, какая доза потребуется. Обычно начинают терапию с низкой дозы, затем постепенно повышают в зависимости от клинической реакции и побочных эффектов. В прошлом было популярно использование высоких доз нейролептиков, это называли

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

быстрой нейролептизацией. Однако более поздние исследования показали, что умеренные дозы дают тот же конечный результат (через 10 дней) с меньшим количеством побочных эффектов.

Особенности подбора нейролептиков

Тип пациента	Выбор препарата
Дети	Низкая доза
Пожилые люди	Высокоэффективный антипсихотик в низких дозах или антипсихотик второго поколения*
Пациенты с тревожностью или возбуждением	"Зипрекса", "Сероквель"
Люди с избыточным весом, дислипидемией, нарушением уровня глюкозы в крови натощак	"Абилифай", "Луразидон", брекспипразол
Люди с биполярным расстройством, манией	Нейролептики второго поколения**
Люди с биполярным расстройством, депрессией	"Сероквель", "Латуда"

* Было показано, что использование нейролептиков второго поколения у пожилых людей связано с повышенной смертностью. С другой стороны, использование нейролептиков первого поколения связано с ЭПС и развитием поздней дискинезии. Выбор лекарства должен быть сделан после оценки этих рисков.

** Соблюдайте осторожность при сочетании с литием (может вызвать энцефалопатию).

Рис. 20.3

Длительность лечения

Все психотические симптомы не исчезают в один момент при лечении нейролептиками. Как правило, сильное беспокойство, возбуждение и выраженная спутанность сознания могут исчезнуть через несколько часов или несколько дней после начала лечения. Однако для устранения таких симптомов, как бред, галлюцинации и нарушение мышления, обычно необходимы более длительные периоды терапии. У некоторых пациентов может наблюдаться улучшение этих симптомов в течение недели или двух, но для части хронических пациентов, страдающих шизофренией, может потребоваться много недель лечения, чтобы постепенно уменьшить эти позитивные симптомы.

быстрой нейролептизацией. Однако более поздние исследования показали, что умеренные дозы дают тот же конечный результат (через 10 дней) с меньшим количеством побочных эффектов.

Особенности подбора нейролептиков

Тип пациента	Выбор препарата
Дети	Низкая доза
Пожилые люди	Высокоэффективный антипсихотик в низких дозах или антипсихотик второго поколения*
Пациенты с тревожностью или возбуждением	"Зипрекса", "Сероквель"
Люди с избыточным весом, дислипидемией, нарушением уровня глюкозы в крови натощак	"Абилифай", "Луразидон", брекспипразол
Люди с биполярным расстройством, манией	Нейролептики второго поколения**
Люди с биполярным расстройством, депрессией	"Сероквель", "Латуда"

* Было показано, что использование нейролептиков второго поколения у пожилых людей связано с повышенной смертностью. С другой стороны, использование нейролептиков первого поколения связано с ЭПС и развитием поздней дискинезии. Выбор лекарства должен быть сделан после оценки этих рисков.

** Соблюдайте осторожность при сочетании с литием (может вызвать энцефалопатию).

Рис. 20.3

Длительность лечения

Все психотические симптомы не исчезают в один момент при лечении нейролептиками. Как правило, сильное беспокойство, возбуждение и выраженная спутанность сознания могут исчезнуть через несколько часов или несколько дней после начала лечения. Однако для устранения таких симптомов, как бред, галлюцинации и нарушение мышления, обычно необходимы более длительные периоды терапии. У некоторых пациентов может наблюдаться улучшение этих симптомов в течение недели или двух, но для части хронических пациентов, страдающих шизофренией, может потребоваться много недель лечения, чтобы постепенно уменьшить эти позитивные симптомы.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Продолжительность лечения также зависит от типа заболевания. При психозах, вызванных психоактивными веществами, бреде или кратковременном реактивном психозе, прием лекарства обычно можно прекратить после острой фазы. При шизофреноформном расстройстве и атипичном психозе часто необходимо продолжать прием лекарств в течение 6 месяцев, чтобы избежать рецидива. Как упоминалось ранее, многие исследования показали, что прекращение приема лекарств при шизофрении связано с более высокой частотой рецидивов. Общее правило — продолжать лечение пациентов, страдающих шизофренией, в течение как минимум одного года после ремиссии психотических симптомов, чтобы предотвратить рецидив. Однако из-за риска поздней дискинезии это суждение должно основываться на предшествующем анамнезе пациента и текущей оценке возникающих побочных эффектов. Аномальные движения, которые могут сигнализировать о появлении поздней дискинезии, следует проверять не реже одного раза в 6 месяцев, например с помощью Шкалы аномальных непроизвольных движений AIMS (рис. 20.4).

Шкала аномальных непроизвольных движений AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)

Оцените наличие непроизвольных движений в следующих областях в зависимости от степени тяжести: 1 — отсутствие, 2 — минимальные, 3 — легкие, 4 — умеренные, 5 — серьезные.

Мимические мышцы лица	1	2	3	4	5
Губы и периоральная область	1	2	3	4	5
Челюсть	1	2	3	4	5
Язык	1	2	3	4	5
Верхние конечности	1	2	3	4	5
Нижние конечности	1	2	3	4	5
Корпус	1	2	3	4	5
Общая выраженность аномальных движений	1	2	3	4	5
Нетрудоспособность из-за аномальных движений	1	2	3	4	5
Дистресс из-за аномальных движений	1	2	3	4	5

Проблемы с зубами или протезами Да/Нет

Пациент обычно носит протезы Да/Нет

Источник: Министерство здравоохранения, образования и социального обеспечения США.

Рис. 20.4

Обучение пациентов

Психотические расстройства всегда сопровождаются значительными функциональными нарушениями и серьезными личными страданиями. Очень частая проблема, особенно при шизофрении, — рецидив. Чаще всего рецидив связан с несоблюдением режима приема лекарств. Таким образом, обучение пациентов становится очень важной частью лечения. Обучение включает в себя помощь пациентам в распознавании продромальных симптомов их болезни (что может потребовать увеличения дозировки). Часто бывает полезно подробно обсудить продромальный период перед психотическим эпизодом, чтобы выделить конкретные симптомы, которые могут служить предупреждающими знаками для этого человека. Также жизненно важно, чтобы и пациенты, и их семьи были осведомлены о нужных и побочных эффектах нейролептиков, особенно о поздней дискинезии, чтобы можно было должным образом контролировать побочные эффекты. Люди должны быть уверены, что большинство побочных эффектов можно уменьшить до переносимого уровня.

Помощь пациентам в понимании причин медикаментозной терапии и необходимости устранения побочных эффектов является важной частью обеспечения соблюдения режима лечения. В этом отношении также очень важно образование супруга или партнера пациента и его семьи. Часто члены семьи первыми замечают изменения в поведении пациента, требующие корректировки приема лекарств. Врач и психотерапевт пациента играют решающую роль в обучении и обнаружении ранних симптомов рецидива.

Психотерапевтические трудности

При проведении психотерапии с человеком, страдающим шизофренией, важно уделять внимание нескольким моментам, когда соблюдение режима лечения часто является проблемой, а несоблюдение режима лечения в конечном итоге становится причиной рецидива. Одна из задач психотерапевта — распознать и принять меры для минимизации побочных эффектов. Несколько исследований показали, что акинезия и акатизия связаны с несоблюдением режима приема препарата. Другая трудность — сделать симптомы шизофрении эгодистоническими для пациента. Это может быть длительным

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

процессом, требующим неоднократного указания на то, что симптомы дисфункциональны для жизни пациента.

Пациент может рассматривать лекарство как нечто навязанное и контролирующее или, с другой стороны, как нечто успокаивающее — переходное, "объектно-подобное" продолжение терапевта. Пациенты будут склонны интерпретировать лекарство психотическим образом, особенно когда у них усиливаются симптомы (и они сильнее нуждаются в препаратах). Если соблюдение режима лечения остается серьезной проблемой, можно рассмотреть возможность использования одной из инъекционных форм нейролептиков длительного действия (рисполепт конста, деканоат галоперидола или деканоат флуфеназина).

КРАТКАЯ СПРАВКА

Препараты для лечения психотических расстройств (нейролептики первого поколения)

Общее название	Фирменное название	Средняя суточная дозировка (мг/сут.)	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия* (не все включено)
Хлорпромазин Флуфеназин Галоперидол Локсапин Молиндон Перфеназин Тиоридазин Трифлуоперазин	"Торазин" "Проликсин" "Халдол" "Локситан" "Мобан" "Трилафон" "Мелларил" "Стелазин"	50–1500 3–45 2–40 50–250 20–225 8–60 150–800 10–40	■ Увеличение груди ■ Выделения из груди ■ Головокружение ■ Сухость во рту ■ Запор легкой и средней степени тяжести ■ Заложенность носа ■ Слюноотделение ■ Сексуальные проблемы ■ Тремор рук ■ Прибавление в весе	■ Кровотечение или кровоподтеки ■ Изменения артериального давления ■ Спутанность сознания ■ Изменение цвета кожи или глаз ■ Возбуждение или мания ■ Сильный запор ■ Чрезвычайная чувствительность глаз или кожи к солнечному свету ■ Экстремальный седативный эффект ■ Лихорадка ■ Нерегулярная частота сердечных сокращений ■ Проблемы с мочеиспусканием (затрудненное или болезненное мочеиспускание; невозможность мочеиспускания) ■ Судороги ■ Одышка	■ Амфетамины ■ Противосудорожные препараты ■ Бета-адреноблокаторы ■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные, наркотические, миорелаксанты и барбитураты) ■ Ингибиторы протеазы ВИЧ ■ Леводопа ■ Литий ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Трициклические антидепрессанты

Предупреждения/меры предосторожности

- Может быть противопоказан при беременности
- Нарушение функции печени или почек может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения
- Может вызвать манию/гипоманию
- Сердечный мониторинг по показаниям
- Повышенное внутриглазное давление
- Ортостатическая гипотензия
- Пониженный судорожный порог
- Регулярные проверки зрения
- Метаболический синдром (повышение артериального давления, сахарный диабет, повышенный холестерин, прибавление в весе)
- ЭПС, острые реакции (акатизия, дистония, симптомы паркинсонизма)
- Поздняя дискинезия или поздняя дистония
- Злокачественный нейролептический синдром
- Гиперпирексия

*Потенциал взаимодействия конкретного нейролептика первого поколения с перечисленными препаратами варьируется.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

КРАТКАЯ СПРАВКА

Препараты для лечения психотических расстройств (нейролептики второго поколения)

Общее название	Фирменное название	Средняя суточная дозировка (мг/сут.)	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия* (не все включено)
Арипипразол Азенапин Брекспипразол Карипразин Клозапин Илоперидон Луразидон Оланзапин Паліперидон Кветиапин Рисперидон Зипразидон	"Абилифай" "Сафрис" "Релукти" "Врайлар" "Клозарил" "Фанапт" "Латуда" "Зипрекса" "Инвега" "Сероквел" "Риспердал" "Геодон"	15–30 10–20 0,5–4 1,5–6 300–900 12–24 40–80 5–20 3–12 300–750 4–16 60–160	■ Увеличение груди ■ Выделения из груди ■ Головокружение ■ Сухость во рту ■ Запор легкой и средней степени тяжести ■ Заложенность носа ■ Слюноотделение ■ Сексуальные проблемы ■ Тремор рук ■ Прибавление в весе	■ Кровотечение или кровоподтеки ■ Изменения артериального давления ■ Спутанность сознания ■ Изменение цвета кожи или глаз ■ Возбуждение или мания ■ Сильный запор ■ Чрезвычайная чувствительность глаз или кожи к солнечному свету ■ Экстремальный седативный эффект ■ Лихорадка ■ Нерегулярная частота сердечных сокращений ■ Приапизм ■ Проблемы с мочеиспусканием (затрудненное или болезненное мочеиспускание; невозможность мочеиспускания) ■ Судороги ■ Одышка	■ Амфетамины ■ Антиаритмические или другие препараты, влияющие на сердцебиение. ■ Противосудорожные препараты ■ Кофеин ■ Циметидин ■ Лекарства, угнетающие ЦНС (антигистаминные, наркотические, миорелаксанты и барбитураты) ■ Ингибиторы протеазы ВИЧ ■ Леводопа ■ Литий ■ Макролидные антибиотики ■ Противогрибковые препараты для перорального применения ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Трициклические антидепрессанты
Предупреждения/меры предосторожности ■ Может быть противопоказан при беременности ■ Нарушение функции печени или почек может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения ■ Может вызвать манию/гипоманию ■ Сердечный мониторинг по показаниям ■ Повышенное внутриглазное давление ■ Ортостатическая гипотензия ■ Пониженный судорожный порог ■ Регулярные проверки зрения ■ Метаболический синдром (повышенное артериальное давление, сахарный диабет, повышенный холестерин, увеличение веса) ■ ЭПС, острые реакции (акатизия, дистония, симптомы паркинсонизма) ■ Поздняя дискинезия или поздняя дистония ■ Нейролептический злокачественный синдром ■ Гипертермия ■ Общий анализ крови при приеме клозапина					

*Потенциал взаимодействия конкретного нейролептика второго поколения с перечисленными препаратами варьируется.

21

Безрецептурные диетические добавки и растительные продукты

В 1998 г. Айзенберг и коллеги [*Eisenberg*, et al., 1998] сообщили о росте использования вспомогательной и альтернативной медицины в Соединенных Штатах в период с 1990 по 1997 г. Применение респондентами лекарственных трав увеличилось с 2,5% в 1990 г. до 12% в 1997 г. Авторы исследования подсчитали, что американские потребители тратят 4 млрд долл. в год на продукты из лекарственных растений. Последующий обзор за 1997–2002 гг. [*Tindle*, et al., 2005] выявил, что в 2002 г. использование таких продуктов увеличилось до 15%. В опросе 2007 г. почти 18% респондентов сообщили об использовании растительных препаратов [*National Institutes of Health*, 2008]. Более того, недавний опрос показал, что 14% людей, принимающих лекарственные травы и добавки, также принимают психотропные препараты [*Niv*, et al., 2010]. Хотя эти опросы не были идентичными, они, тем не менее, демонстрируют убедительную картину растущей популярности растительных препаратов в Соединенных Штатах и в применении их у людей с психическими заболеваниями.

В период с 1990 по 1997 г. наиболее быстро растущим сегментом рынка были продукты, используемые для лечения или профилактики психических симптомов, включая зверобой, перец опьяняющий, гинкго и валериану [*Beaubrun*, *Gray*, 2000]. В 2000 г. продажи влияющих на настроение трав приблизились к отметке в 400 млн долл. в год [*Consumer Reports*, 2000]. Во всем мире порядка 80% людей так или иначе используют растительные продукты, и, по некоторым

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

оценкам, 40% граждан США периодически прибегают к таким альтернативным лекарственным средствам [*LaFrance*, et al., 2000].

Однако между 2002 и 2007 г. произошли некоторые заметные изменения в использовании конкретных продуктов. В первой десятке самых популярных растительных продуктов в 2002 г. гинкго и зверобой заняли второе и шестое места соответственно. В 2007 г. продукты из гинкго стали седьмыми по популярности, а зверобой уже не входил в первую десятку. В отчете Министерства здравоохранения США [*U.S. Department of Health Services Report*, 2015] обобщены данные о самоотчетах взрослых американцев об использовании дополнительных медицинских практик и продуктов в период с 2002 по 2012 г. Следует отметить значительный рост зарегистрированного использования мелатонина, особенно в период с 2007 по 2012 г. Накапливается все больше данных в поддержку применения мелатонина при первичных и вторичных нарушениях сна [*Brzezinski*, et al., 2005; *Li*, et al., 2019].

У психотерапевта могут быть пациенты, которые уже принимают лечебные травы или ищут информацию о них. Вопросы об использовании этих продуктов должны быть частью диагностической работы. В данной главе представлен обзор наиболее актуальных вопросов, связанных с этими продуктами, особенно безопасности, эффективности и психосоциальных последствий.

В Германии правительство пыталось регулировать использование растительных продуктов, продвигая исследования, общее и медицинское образование. Однако в Соединенных Штатах травяные и другие безрецептурные продукты не проходят одобрение до выхода на рынок и не регулируются управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Единственное ограничение, наложенное на производителей этих продуктов, состоит в том, что они не могут упоминать в рекламе, что эти продукты предотвращают или лечат определенные заболевания. Тем не менее продукты могут сопровождаться описанием, не связанным с болезнью, или характеристикой физического воздействия.

Хотя некоторые растительные продукты действительно имеют подтвержденную эффективность при лечении определенных психических заболеваний, их использование также может быть проблематичным или даже иногда опасным по следующим причинам.

- Для таких препаратов нет никаких гарантий пользы или потенциального влияния. Доказано, что некоторые продукты

не содержат абсолютно ни одного из конкретных веществ, перечисленных на этикетке. В настоящее время нет требований стандартизации для растительных продуктов.

- Некоторые продукты содержат примеси или загрязнители, такие как мышьяк, ртуть и свинец. В этих продуктах также были обнаружены сильнодействующие фармацевтические препараты, такие как дигиталис и эстазолам [*Harris*, 2000].
- Продукты с печатью USP (US Pharmacopia — Фармакопия США) на этикетке были протестированы этой независимой организацией, которая проверяет безрецептурные продукты, чтобы определить, загрязнены ли они опасными веществами и содержат ли они фактические указанные на этикетке ингредиенты и дозировку. Результаты не гарантируют эффективность продукта, но помогают потребителю получать препараты без загрязняющих веществ.
- Эти продукты могут вызывать серьезные побочные реакции, однако мониторинг безопасности практически отсутствует. FDA может потребовать отозвать один из этих продуктов с рынка, но производители не обязаны выполнять его требование, если только это не грозит "неминуемой опасностью" для потребителей.
- Некоторые травы (в первую очередь зверобой) оказывают значительное влияние на метаболизм в печени и создают опасность потенциально вредного лекарственного взаимодействия. Хотя получены определенные подтверждения относительно такого лекарственного взаимодействия, имеется относительный недостаток точной информации по этому вопросу. В настоящее время не существует систематического процесса, чтобы оценить и понять взаимодействие лекарств с травами. Многие продукты содержат несколько ингредиентов, что затрудняет точную идентификацию лекарственных взаимодействий.
- Порядка 70% американцев, употребляющих растительные продукты, никогда не информируют об этом своих врачей [*LaFrance*, et al., 2000], увеличивая вероятность того, что побочная реакция или лекарственное взаимодействие не только проявятся, но и будут неправильно идентифицированы.

Помимо информационных и нормативных проблем, связанных с растительными продуктами, психотерапевты также сталкиваются

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

с психологическими последствиями их использования клиентами. Ниже приводится краткое изложение ключевых положений, предложенных Кауффилдом [*Cauffield*, 2000] и Харрисом [*Harris*, 2000], которые имеют отношение к психотерапии.

- Некоторые демографические характеристики потребителей растительных продуктов пересекаются с демографическими характеристиками пациентов, получающих психотерапию, увеличивая вероятность того, что проблемы, связанные с этими препаратами, всплывут на поверхность. Эти характеристики включают более высокий уровень образования и дохода, а также связь между интересом к альтернативным методам лечения и стремлением к личному росту.
- Состояния, указанные потребителями растительных продуктов, часто являются хроническими, трудно поддаются лечению обычными методами и связаны со сложными особенностями образа жизни. Примеры: хроническая боль, беспокойство, бессонница, депрессия, усталость и проблемы с памятью. Это типичные примеры того, что обычно лечат психотерапевты.
- Альтернативные методы лечения, которые широко применяются в медицине и психиатрии, включают методы релаксации, хиропрактику, биофидбек и гипноз. Менее известна роль лечебных трав и высоких доз витаминов. Единственным исключением является фолиевая кислота, которая может усиливать действие антидепрессантов. Пациентам и практикующим клиницистам может быть трудно различать эти области при определении курса лечения. Кроме того, хотя некоторые альтернативные методы лечения иногда покрываются страховкой, лекарственные травы почти всегда исключаются, что приводит к более высоким расходам для пациента.

Вопросы безопасности при приеме лекарственных препаратов

Важно помнить, что ряд важных и высокоэффективных фармацевтических препаратов изначально был получен из растительных источников. В список входят мак (морфин), кора ивы (аспирин), ботва красавки (атропин) и лист наперстянки (дигиталис).

Разумеется, разумно предположить, что другие растительные препараты могут оказаться безопасными и эффективными средствами лечения некоторых психических расстройств.

Однако прогрессу в этой области препятствуют два важных фактора: во-первых, поскольку на травы нельзя получить патент, у фармацевтических компаний меньше стимулов вкладывать миллионы долларов в исследования, необходимые для вывода на рынок рецептурных лекарств. Результат — недостаток хорошо контролируемых испытаний. Отчеты и отзывы об отдельных случаях не являются убедительными научными доказательствами. Для многих продуктов активный ингредиент или ингредиенты даже не определены. Вторая проблема — это отсутствие контроля со стороны FDA. Это привело к вводящим в заблуждение заявлениям или откровенно ложной рекламе. Как сказал философ Дэвид Хьюм: "Экстраординарные утверждения требуют экстраординарных доказательств". И в этой области часто отсутствуют серьезные исследования. Как отмечалось выше, это особенно проблематично, когда речь идет о лекарственном взаимодействии. Несчастные случаи, даже со смертельным исходом, наверняка происходили, когда люди неосознанно смешивали определенные растительные продукты с препаратами, отпускаемыми по рецепту.

Мы должны проявлять бдительность и осторожность, поскольку данные о безрецептурных растительных продуктах (как за, так и против) продолжают накапливаться. И помните, что "натуральный" не означает "безопасный". Некоторые так называемые натуральные продукты на самом деле могут быть смертельно опасными.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

КРАТКАЯ СПРАВКА

Безрецептурные и растительные препараты

Безрецептурные препараты, получившие некоторое подтверждение эффективности в исследованиях				
Продукт	**Условия применения**	**Обычная суточная доза для взрослых**	**Побочные эффекты**	**Лекарственное взаимодействие***
Зверобой (Hypericum perforatum)	Депрессия	900–1800 мг	Легкая тошнота, бессонница, гипомания/мания, светочувствительность, влияние на результаты некоторых лабораторных тестов	Значительное**
S-аденозилметионин (SAM-e)	Депрессия	400–1600 мг	Желудочно-кишечные симптомы, гипомания/мания, серотониновый синдром	Точно не определено
Омега-3 жирные кислоты	Расстройства настроения, нестабильность аффекта	1–9 г	Желудочно-кишечные симптомы	Нет
Фолиевая кислота	Расстройства настроения	400–500 мкг	Нет	Нет
Безрецептурные препараты, которые могут быть полезны				
Мелатонин	Нарушения сна	0,5 мг***	Седативный эффект, в более высоких дозах может усугубить депрессию	Точно не определено
Гингко билоба	Когнитивные нарушения	20–240 мг	Желудочно-кишечные симптомы, головная боль, головокружение, кровотечение, влияние на результаты некоторых лабораторных тестов	Точно не определено****

Безрецептурные продукты, которые могут усилить психические симптомы или быть опасными (не рекомендуются)		
Препарат	**Предполагаемые эффекты**	**Неблагоприятные психические эффекты**
Йохимбин	Лечение сексуальной дисфункции	Усиление тревоги
Перец опьяняющий****	Снижение тревоги	Может быть токсичным

* Подробнее о лекарственном взаимодействии см. [*Ayd, 2000; Fugh, Berman, 2000; deMarderosian, Beutler, 2008*].

**Значительно из-за индукции печеночных ферментов. Не применять вместе с противозачаточными таблетками, ингибиторами протеазы, иммуносупрессорами (например, циклоспорином), лекарствами от астмы (например, теофиллином), СИОЗС, антидепрессантами ИМАО венлафаксином, миртазапином, трициклическими антидепрессантами, амфетаминами, противосудорожными средствами, леводопой, варфарином, варфарином. Могут существовать и другие, пока не обнаруженные взаимодействия.

***Дозы выше 1 мг могут быть небезопасными для детей.

****Может вызвать кровотечение у людей, принимающих аспирин. Не использовать с дивалпроэксом, антикоагулянтами или с кофеином в умеренных или высоких дозах потребления. Может вызвать судороги.

*****Может усиливать действие алкоголя, бензодиазепинов, барбитуратов и нейролептиков (и их побочные эффекты); побочные эффекты наблюдались также при приеме циметидина и леводопы.

22

Перспективы: новые методы лечения психических расстройств

Наше время — поистине захватывающее в вопросе развития методов лечения психического здоровья и нейробиологии: каждый месяц делаются новые открытия. На момент публикации этой книги не менее двух десятков новых психотропных и непсихотропных препаратов находились на различных этапах предварительного тестирования и исследования. Есть большие надежды на открытие новых лекарств, которые могут обеспечить более безопасное, эффективное и избирательное лечение психических расстройств.

В этой краткой главе мы рассмотрим лишь несколько новых, недавно разработанных фармакологических методов лечения психических расстройств. В частности, речь пойдет о кетамине, каннабисе, психоделиках и противовоспалительных средствах.

Кетамин

Кетамин — антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), который был одобрен управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в качестве анестетика в 1970 г. и впервые был использован у солдат во время войны во Вьетнаме. Интерес к кетамину в контексте лечения психических расстройств вырос за последнее десятилетие. Хотя данные ограничены (но все чаще исследования дают новые результаты), предварительные

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

выводы указывают на определенную пользу от применения этого препарата при устойчивых к лечению расстройствах настроения, тревоге, посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) и суицидальных намерениях [*Feder*, et al., 2014; *Sanacora*, et al., 2017; *Glue*, et al., 2018; *Wilkinson*, et al., 2018]. Совсем недавно эскетамин, левовращающий изомер кетамина, был одобрен FDA для лечения устойчивой депрессии при приеме в сочетании с антидепрессантами. Однако есть ограничения. Кетамин требует регулярной внутривенной инфузии (эскетамин для лечения резистентной депрессии выпускается в форме для интраназального введения), что необходимо проводить в специализированных клиниках. Это может быть дорогостоящим и неудобным методом лечения для пациента. Более того, существует риск серьезных побочных эффектов, включая спутанность сознания и дезориентацию, галлюцинации и измененное мышление. При этом положительные эффекты кратковременны, если не делать повторных инфузий.

Каннабис

Медицинская марихуана на момент публикации этой книги была разрешена в 33 штатах Америки, ее допускают к применению при различных заболеваниях. Примерно в двух третях этих штатов разрешают его использование при ПТСР. Несмотря на то что растет количество исследований, показывающих положительное влияние каннабиса на разные физиологические заболевания, существует очень мало данных из тщательных рандомизированных клинических испытаний, подтверждающих его пользу при ПТСР. Большая часть доказательств, подтверждающих использование каннабиса при ПТСР и тревожных расстройствах, имеет сомнительный характер, при этом существуют противоречивые сообщения о конкретных случаях и обзорных исследованиях [*Shishko*, et al., 2018]. Фактически обзор Национальной академии наук США 2017 г. выявил мало доказательств, подтверждающих полезность марихуаны при лечении других заболеваний, кроме хронической боли, тошноты, вызванной химиотерапией, и мышечной спазмированности при рассеянном склерозе.

Психоделики

Применение психоделиков в психиатрии не было редким явлением до конца 1960-х, когда их признали препаратами из списка I (по определению федерального правительства США, это препараты, не имеющие приемлемого медицинского применения, а также потенциально опасные злоупотреблением). Как и в случае с кетамином, изучение этих веществ расширилось в последние годы. Считается, что псилоцибин (известный в просторечии как "волшебные грибы") обладает свойствами облегчать симптомы депрессии, тревожности и других непсихотических психических состояний [*Carhart-Harris*, *Goodwin*, 2017; *Rucker*, *Iliff*, *Nutt*, 2018]. Однако исследований, подтверждающих их эффективность, все еще относительно мало, и практически отсутствуют данные о долгосрочной безопасности. Другие представляющие интерес психоделики включают 3,4-метилендиоксиметамфетамин (МДМА, также называемый "экстази") и диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД). В клинических исследованиях основное внимание уделяется этим соединениям в сочетании с психотерапией.

Противовоспалительные препараты

Увеличилось количество данных, подчеркивающих роль воспаления в развитии и поддержании депрессии [*Smith*, 1991; *Howren*, *Lamkin*, *Suls*, 2009]. Следовательно, в сфере внимания остаются фармакологические методы лечения, направленные на воспаление [*Tyring*, et al., 2006; *Akhondzadeh*, 2009; *Abbasi*, 2012]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее изученными, и недавний метаанализ выявил их эффекты, выходящие за рамки плацебо [*Kohler*, et al., 2014]. Другие препараты с противовоспалительными свойствами, которые в настоящее время изучаются, включают статины, полиненасыщенные жирные кислоты, пиоглитазон (противодиабетический препарат) и кортикостероиды [*Kohler*, et al., 2016].

Реальность такова, что во избежание застоя в поисках эффективных фармакологических методов лечения психических расстройств необходимо изучать новые методы. Однако важен осознанный, взвешенный и разумный подход к изучению и применению новых

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

терапевтических методов. В некоторых случаях необходимо идентифицировать определенные соединения как "прорывные лекарства" и быстро отслеживать их доступность для потребителей. Однако существует большой риск, если политическое и социальное давление позволит получать определенные препараты уязвимым людям, когда долгосрочные данные об эффективности и безопасности еще не получены. Наиболее ярким примером является употребление каннабиса ветеранами при ПТСР. Несмотря на то что практически нет точных исследований, доказывающих, что каннабис эффективен и безопасен при этом расстройстве в данной популяции, применение этого препарата при посттравматическом стрессе в значительной степени находит поддержку в группах правозащиты и лоббирования. Другими словами, науку опережают финансовые, политические и социальные интересы. В медицине это редко дает хороший результат.

23

Прекращение приема лекарств

Как правило, лучше постепенно сокращать прием лекарственных препаратов, обычно в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от вещества, продолжительности приема и состояния, при котором препарат используется. Для некоторых препаратов последствия резкого прекращения приема могут быть очень проблематичными (синдром отмены, связанный с некоторыми антидепрессантами). Для других они могут быть серьезными и даже опасными для жизни (например, судороги после резкого прекращения приема бензодиазепинов). После прекращения приема любых психотропных препаратов клиницисты должны особенно внимательно следить за изменениями или ухудшением психического статуса клиента. Важно отметить, что симптомы отмены иногда возникают также во время снижения дозировки или при переходе к другому препарату — от аналога с более длительным периодом полувыведения к более короткому. Кроме того, при приеме некоторых классов лекарств после прекращения приема пациент может перестать реагировать на это лекарство. Например, человек, который стабильно принимает литий для лечения биполярного расстройства и у которого развивается маниакальный эпизод после прекращения приема лития, может перестать реагировать на литий вообще при его повторном введении [*Post*, 2011]. Об этом также сообщалось при приеме антидепрессантов и нейролептиков [*Shore*, et al., 1995; *Fava*, et al., 2002; *Bosman*, et al., 2018], хотя эти данные не являются окончательными. Считается, что каждый эпизод, будь то мания, депрессия или психоз, оказывает нейрофизиологическое воздействие на мозг (т.е. повреждение структур мозга и нервных клеток), что может сделать человека невосприимчивым к лечению, которое ранее было эффективным.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Хотя обсуждение выходит за рамки этой книги, могут потребоваться особые меры предосторожности для мониторинга и лечения абстинентного синдрома у новорожденных, если мать во время беременности постоянно принимала определенные психотропные препараты, такие как психостимуляторы или бензодиазепины.

Антидепрессанты

Хотя антидепрессанты не считаются вызывающими привыкание или зависимость, их резкое прекращение может вызвать серьезные последствия. Некоторые симптомы отмены могут возникать при приеме всех антидепрессантов, в то время как другие характерны для определенного класса антидепрессантов. При слишком быстрой отмене антидепрессанта существует вероятность рецидива депрессии или, как это ни парадоксально, мании. Обычно этого можно избежать, постепенно снижая дозу антидепрессанта (например, от 25 до 50% текущей дозы в месяц). Так, если человек принимает 40 мг циталопрама ("Целекса") в день, прием можно уменьшить, употребляя 30 мг в день в течение одного месяца, затем 20 мг в день в течение месяца, затем 10 мг в день в течение месяца и лишь потом отменить вообще. Или, если человек принимает 20 мг в день, дозу следует уменьшить до 10 мг в день в течение одного месяца, а затем прекратить прием. Чем медленнее сужается дозировка, тем меньше вероятность рецидива и/или синдрома отмены. Однако указанный выше график снижения дозы считается консервативным. Нередко допустимо снижение дозы некоторых антидепрессантов на 50% еженедельно или с более короткими интервалами.

Симптомы отмены зависят от класса антидепрессантов.

- *Гетероциклические антидепрессанты*: головокружение, тошнота, рвота, головная боль, недомогание, нарушения сна, повышение температуры тела или раздражительность.
- *СИОЗС и СИОЗСН*: возбуждение, беспокойство, дрожь, головокружение, шум в ушах, дисфория, головная боль, бессонница, кошмары, раздражительность, сонливость, желудочно-кишечные расстройства или сенсорные нарушения, описываемые как ощущения "ударов током". Симптомы отмены, как правило, более выражены при приеме препаратов с более коротким периодом полувыведения, таких как венлафаксин и пароксетин.

И наоборот, дозу флуоксетина ("Прозак") часто не нужно уменьшать, так как он "самостоятельно уменьшается" из-за своего длительного периода полураспада.

- *ИМАО*: раздражительность, сдавленная или невнятная речь, ригидность мышц, повышение температуры тела, бессонница, кошмары, мышечные спазмы, болезненные сокращения мышц, атаксия, ощущение "ударов током" или галлюцинации.

И снова — симптомов отмены обычно можно избежать, постепенно снижая дозу, как было описано ранее. Эти симптомы могут сохраняться в течение 2 или 3 недель после прекращения приема препарата (хотя некоторые дают такой эффект только в течение нескольких дней). Одна из стратегий устранения стойких симптомов заключается в том, чтобы пациент принимал разовую дозу каждые несколько дней, когда симптомы обостряются.

Психостимуляторы

При прекращении приема психостимуляторов после длительного использования клиницисты должны следить за признаками явной депрессии, дисфории, нарушений сна, трудностей с концентрацией внимания, утомляемости и раздражительности. Эти симптомы обычно проходят в течение недели, за исключением явной депрессии, которая в некоторых случаях может требовать лечения. Как правило, прием психостимуляторов можно постепенно снижать от нескольких недель до месяца, в зависимости от препарата, лекарственной формы и периода полувыведения. Беспокойство по поводу привыкания или зависимости от психостимуляторов значительнее у пациентов с алкогольной или наркотической зависимостью в анамнезе.

Снотворные средства

Бензодиазепиновые и небензодиазепиновые снотворные средства могут вызывать привыкание, зависимость и толерантность. Снотворные можно уменьшать, пропуская дни (например, переходя с ежедневного приема на каждую вторую ночь, затем каждую третью ночь, а затем по мере необходимости или один раз в неделю). Симптомы отмены включают дисфорию и возвращение бессонницы.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

В последнем случае можно назначить седативный антидепрессант, такой как тразодон или доксепин. Симптомы отмены могут включать также спазмы в животе, рвоту, потоотделение, мышечные боли, тремор и судороги. Симптомы отмены, возникшие в результате зависимости от лекарств, исчезнут примерно через 2 недели. Даже после исчезновения абстинентного синдрома бессонница или ее периодическое возвращение могут сохраняться.

Нормотимики

"Стабилизаторы настроения" следует отменять медленно, как и антидепрессанты. Резкое прекращение приема любого типа нормотимика может спровоцировать маниакальный эпизод и/или вызвать нестабильность настроения. Другие реакции отмены каждого типа нормотимика кратко описаны ниже.

- *Литий*: прекращение приема может спровоцировать маниакальный эпизод или другую нестабильность настроения.
- *Нормотимики противосудорожные*: резкое прекращение приема может вызвать судороги. Другие возможные симптомы отмены включают головную боль, головокружение и дрожь.
- *Нейролептики второго поколения*: прекращение приема может привести к маниакальному эпизоду или нестабильности настроения. Кроме того, иногда появляются дискинезии отмены, связанные с непроизвольными движениями рук, конечностей или лица, но обычно они проходят в течение нескольких недель или месяцев.

Обычно безопасно снижать дозу с интервалом в 1-2 недели, пока продолжается лечение расстройства настроения. Медленное снижение дозы нормотимика вряд ли вызовет симптомы отмены, но отказ от приема всех лекарств у человека с биполярным расстройством может привести к повторному проявлению симптомов состояния. Часто люди с биполярным расстройством принимают два препарата для стабилизации настроения (например, литий и оланзапин), и в этих случаях оставшееся лекарство может быть увеличено, чтобы компенсировать прекращение приема другого.

Противотревожные препараты (бензодиазепины)

Бензодиазепины труднее всего отменять, поскольку их резкое снижение может вызвать серьезные проявления синдрома отмены, включая судороги. Кроме того, резкое снижение дозировки может привести к сильному беспокойству и/или паническим атакам. Следовательно, прием этих лекарств нужно сокращать очень постепенно. Один из режимов постепенного снижения дозы заключается в снижении дозы примерно на 10% в неделю, учитывая, что последний этап, полная отмена, может быть очень трудным и часто занимает больше недели. Так, например, текущая суточная доза алпразолама в 6 мг будет уменьшаться на 0,5 мг каждую неделю. Обычно это лучше всего сделать, сначала переключившись на аналог пролонгированного действия или клоназепам, чтобы избежать пиков и падений уровня в крови, которые могут усугубить симптомы отмены. В зависимости от лекарства и дозы могут потребоваться подробные и специальные инструкции для пациента, включающие растворение медикаментов в жидкости, потому что разбить таблетку на четвертинки (или меньше) может быть невозможно. Может потребоваться дополнительная консультация с фармацевтом.

Нейролептики

Нейролептики не связаны со значительными симптомами отмены. Однако резкое прекращение приема нейролептиков может вызвать проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта, головокружение, головную боль или бессонницу. Наибольшее беспокойство при уменьшении или прекращении приема нейролептиков вызывает возвращение психотических симптомов, особенно в тех случаях, когда причинение вреда себе или другим людям могло происходить ранее. Таким образом, снижение дозировки следует проводить медленно и осторожно, постепенно уменьшая дозу с интервалом от 1 до 6 месяцев. К сожалению, иногда необходимо резкое прекращение приема, например когда клозапин вызывает опасное падение количества лейкоцитов. В этой ситуации риск психоза можно снизить, если использовать другой нейролептик.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

24

Красные флаги: когда необходима повторная оценка

В предыдущих главах обсуждался диагностический этап лечения, в течение которого клиницист принимает первоначальное решение относительно возможного назначения медикаментозного лечения. Мы также обрисовали в общих чертах основные стратегии лечения и дозировку лекарств. Психотерапевт, не являющийся врачом, часто играет решающую роль в мониторинге реакции пациента на медикаменты: он отмечает признаки улучшения симптомов, появление побочных эффектов и обострение симптомов, если это происходит. Важная задача для психотерапевта — знать, на что обращать внимание и когда направлять пациента к лечащему врачу. В этой главе мы рассмотрим шесть важных условий или обстоятельств, при которых показано повторное направление: отсутствие реакции на препарат, необходимость корректировки дозы, необъяснимый рецидив, появление новых состояний или заболеваний, проблемы с побочными эффектами и прекращение медикаментозного лечения.

Отсутствие реакции на препарат

Как отмечалось в предыдущих главах, положительная реакция на лечение редко бывает немедленной. Для большинства психотропных препаратов требуется несколько дней или недель, чтобы достичь адекватного уровня в крови и вызвать физиологические изменения, приводящие к улучшению состояния. Кроме того, существуют значительные индивидуальные различия у пациентов в отношении абсорбции и метаболизма препаратов, что влияет на конечное время

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

реакции. Начальные дозы часто необходимо повышать постепенно, чтобы развивалась толерантность к побочным эффектам, а концентрация препарата в крови приближалась к терапевтическому уровню.

Решающее значение в контексте надлежащего лечения имеет проведение *адекватной проверки* эффективности препарата. Это предполагает, что был поставлен правильный диагноз, и пациент действительно принимал лекарство в соответствии с предписаниями. Помимо этого, следует учитывать две наиболее важные переменные — дозировку и продолжительность лечения. Общее правило для всех психотропных препаратов — использовать самую низкую эффективную дозу, но в то же время не преуменьшить ее ниже достаточного уровня. Врач должен быть готов увеличить дозировку для достижения значимых результатов, при этом нужно постоянно наблюдать за появлением побочных эффектов.

Как правило, если пациенты лечились умеренными и высокими дозами психотропных препаратов (или в крови была достигнута адекватная концентрация препарата) в течение 4 или 5 недель без заметного улучшения, следует дать повторное направление к врачу для увеличения дозировки или, возможно, перехода на другой класс лекарств. Нередко можно встретить пациентов, которые месяцами (или даже годами!) лечились определенным препаратом или принимали его в определенных дозах без улучшения симптомов. Это неправильно. Любое состояние, требующее медикаментозного лечения, несомненно, причиняет человеку значительные страдания. Нет никаких уважительных причин для столь несочувственного или недобросовестного отношения к пациенту в течение длительного периода времени без тщательной переоценки медикаментозного лечения и внесения необходимых корректировок.

Необходимость изменения дозировки

Помимо отсутствия реакции у пациента на медикаментозное лечение, терапевты часто сталкиваются с ситуациями, когда пациент демонстрирует положительную реакцию, но симптоматическое улучшение является лишь частичным. Многие пациенты, у которых наблюдается частичный ответ, могут почувствовать улучшение в большей степени при увеличении доз или добавлении других лекарств. В таких случаях требуется повторное направление к лечащему

врачу, назначающему препараты. Проблемы, связанные с необходимостью корректировки дозировки, часто возникают, когда пациенты проходят лечение не у психиатра, а врача общей практики. Из-за нечастых посещений, коротких осмотров и, возможно, внутреннего дискомфорта у врача при назначении психотропных препаратов пациенты с психическими заболеваниями часто получают заниженные дозы лекарства.

Необъяснимый рецидив

Иногда у пациента, который хорошо реагировал на лечение психотропными препаратами, в какой-то момент снова появляются симптомы заболевания, даже если прием лекарств продолжается. Когда это происходит, психотерапевт должен учитывать следующие возможные причины.

- Несоблюдение лечения; например, пациент не принимал лекарства в соответствии с предписаниями.
- Пациент начал чрезмерно употреблять алкоголь, что может усугубить симптомы депрессии или тревоги, нарушить сон и повлиять на метаболизм психотропных препаратов. Злоупотребление другими психоактивными веществами может быть причиной усиления симптоматики (например, кофеин, нарушающий сон).
- Пациент столкнулся со значительным увеличением психосоциальных стрессоров.
- Заболевание, которое может способствовать развитию психических симптомов, например заболевания щитовидной железы.
- "Прорывные симптомы" — иногда ведущее нейрохимическое расстройство или метаболическая активность человека претерпевает изменение, которое приводит к повторному появлению симптомов. Во многих случаях возникновения прорывных симптомов коррекция дозировки (обычно увеличение дозы) может быть успешной.
- Может развиться толерантность к препарату. Это необычно, однако появляется все больше свидетельств того, что некоторые лекарства работают хорошо на ранних стадиях некоторых

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

психических заболеваний, связанных с биологией, но не столь эффективны на более поздних стадиях болезни. Например, литий очень эффективен при ранних эпизодах биполярного расстройства, но менее эффективен после ряда эпизодов. Это, вероятно, представляет собой не истинную "толерантность", а, скорее, изменение лежащих в основе патофизиологии или нейрохимических процессов.

Возникновение новых состояний и заболеваний

Сначала пациент может переносить психотропные препараты и безопасно принимать их; однако наступление определенных физиологических изменений может стать причиной повторного направления к врачу на переоценку фармакотерапии. Такие состояния включают беременность, эпилепсию, некоторые типы глаукомы и физиологические изменения, связанные со старением и заболеваниями печени и почек. Также нужна переоценка медикаментозного лечения, когда пациенту предстоит хирургическая операция, поскольку психотропные вещества могут взаимодействовать с анестетиками, введенными до или во время операции, а также препятствовать процессу заживления. Кроме того, новые рецептурные и безрецептурные лекарства, добавленные для лечения сопутствующих заболеваний, могут вызвать проблемы лекарственного взаимодействия (приложение 3). Это часто наблюдается у пожилых пациентов, которые имеют множество медицинских проблем и принимают много лекарств.

Возникновение побочных эффектов

Все психотропные препараты имеют побочные эффекты, проявляющиеся в большей или меньшей степени. Одни побочные эффекты незначительны, доброкачественны и кратковременны. Другие довольно неприятны, а порой и опасны. На рис. 24.1 представлены наиболее частые побочные эффекты, связанные с различными классами психотропных препаратов. Они делятся на три группы.

Побочные эффекты психотропных препаратов

Класс препаратов	Легкие	Проблемные	Потенциально опасные
Трициклические антидепрессанты	Сухость во рту, запор, заложенность носа, слабый седативный эффект	Сильный седативный эффект, сексуальная дисфункция, прибавление в весе, низкое давление, тремор, затуманенное зрение, сыпь, проблемное мочеиспускание	Головокружение и падения (особенно у пожилых), судороги, светочувствительность, сердечная аритмия, мания/гипомания, глаукома, невозможность мочеиспускания, серьезное снижение или увеличение количества лейкоцитов, лихорадка, внезапный сильный жар с желтухой, приапизм, отек лимфатических узлов, респираторный дистресс
СИОЗС	Потоотделение, тошнота или газообразование, диарея, запор, сухость во рту, седативный эффект	Головная боль, тревога, бессонница, прибавление в весе, сыпь, сексуальная дисфункция, апатия, отсутствие мотивации, эмоциональное притупление, потеря веса	Мания/гипомания
ИМАО	Головная боль, головокружение, сухость во рту, запор, тошнота, диарея	Повышение сердечного ритма, затуманенное зрение, прибавление в весе, тревога, сексуальная дисфункция	Снижение артериального давления, падения, спазмы мышц, галлюцинации, гипертонический криз, мания/гипомания
Нейролептики	Слабый седативный эффект, тремор, сухость во рту, затуманенное зрение, потоотделение, запор, заложенность носа	Ригидность, сексуальная дисфункция, сильный седативный эффект, снижение артериального давления, экстрапирамидные симптомы, увеличение груди	Агранулоцитоз, невозможность мочеиспускания, повышение артериального давления, серьезная ригидность, жар с желтухой, аномальные движения, падение, спутанность сознания, отравление печени, сердечная аритмия, светочувствительность, нарушение теплообмена

Рис. 24.1

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Побочные эффекты психотропных препаратов

Класс препаратов	Легкие	Проблемные	Потенциально опасные
Нормотимики			
Литий	Тошнота, тремор	Прибавление в весе, проблемы с памятью, седативный эффект, слабость мышц, рвота, диарея	Сильный седативный эффект, спутанность сознания, потеря координации
Противосудорожные средства	Седативный эффект, тошнота, рвота, головная боль тремор	Подергивание мышц, сыпь, затуманенное зрение, головокружение, прибавление в весе	Спутанность сознания, невозможность мочеиспускания, угнетение костного мозга
Противотревожные средства			
Бензодиазепины	Слабый седативный эффект, запор	Сильный седативный эффект, спутанность сознания (особенно у пожилых), парадоксальная стимуляция	Головокружение и падения, снижение артериального давления
Буспирон	Головокружение, тошнота, головные боли	Бессонница, нервозность, дисфория	Невозможность мочеиспускания, одышка
Антигистамины	Сонливость, желудочно-кишечные симптомы	Сухость во рту, сексуальная дисфункция, снижение артериального давления	

Рис. 24.1 *(окончание)*

- Незначительные или доброкачественные побочные эффекты уменьшаются или исчезают при продолжении лечения по мере развития переносимости.
- Неприятные побочные эффекты могут вызывать умеренный дискомфорт и приводить к плохому соблюдению режима лечения.
- Потенциально серьезные побочные эффекты могут вызывать чрезмерный дискомфорт и даже быть опасными.

Повторное направление на переоценку фармакотерапии оправданно в случаях, когда побочные эффекты вызывают беспокойство или потенциально серьезны, или когда появляются клинические признаки токсичности лекарства (рис. 24.2).

Необходимость прекращения лечения

Если пациент полностью достигает ремиссии, возникает вопрос, когда следует прекратить прием лекарств. Часто, даже если у пациента нет симптомов, резкое прекращение приема лекарств может привести либо к рецидиву, либо к симптомам отмены. Вопрос о том, когда прекратить прием, очень индивидуален и во многом зависит от трех факторов

- История предыдущих эпизодов пациента.
- Ваша оценка уязвимости пациента перед рецидивом.
- Ощущения самого пациента по поводу прекращения приема лекарств.

На рис. 24.3 представлены общие рекомендации по продолжительности лечения; каждый случай необходимо оценивать индивидуально.

Важно отметить, что у людей, принимающих бензодиазепины, разовьется толерантность к препарату и, если его прием резко прекратить, у них появятся симптомы отмены, и эти проявления могут быть серьезны. Требуется медленное снижение доз (см. раздел "Отмена бензодиазепинов" в главе 19). В целом все психотропные препараты целесообразно отменять постепенно; например, прием антидепрессантов следует отменять постепенно в течение 4–8 недель. Повторное направление к лечащему врачу является оправданным, когда, по вашему мнению, пора прекратить лечение.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Признаки токсичности и передозировки

Антидепрессанты*
- Сильный седативный эффект
- Сердечная аритмия
- Падение
- Расширение зрачков
- Спутанность сознания
- Психоз
- Судороги
- Кома
- Тревога

Литий**
- Сильный седативный эффект
- Спутанность сознания
- Нарушение координации
- Судороги
- Кома

Противосудорожные препараты
- Сильный седативный эффект
- Спутанность сознания
- Нарушение координации
- Сердечная аритмия

Нейролептики
- Сильный седативный эффект
- Гипертермия
- Беспокойство или волнение
- Судороги
- Ригидность
- Кома
- Падение
- Сердечная аритмия
- Спутанность сознания

Противотревожные препараты
- Спутанность сознания
- Невнятная речь
- Нарушение координации
- Падение
- Сильный седативный эффект
- Кома

* Серьезные передозировки трициклическими препаратами часто заканчиваются смертельным исходом. СИОЗС, венлафаксин и бупропион обладают низкой степенью токсичности.

** Серьезные передозировки часто заканчиваются смертельным исходом.

Рис. 24.2

Продолжительность лечения после исчезновения симптомов у пациента	
Расстройство	**Период времени**
Большое депрессивное расстройство	
Первый эпизод	6–12 месяцев
Последующие эпизоды	12–36 месяцев, возможно, пожизненное лечение
Паническое расстройство	
Первый эпизод	6 месяцев
Последующие эпизоды	12–24 месяцев
Психотическое расстройство	
Кратковременный психотический эпизод (быстро снят)	3 месяца
Шизофрения и шизофреноформное расстройство	
Первый эпизод	12 месяцев
Последующие эпизоды	От 12 месяцев до пожизненного лечения
Биполярное расстройство	Обычно требуется постоянное профилактическое лечение
Обсессивно-компульсивное расстройство	6 месяцев*
Посттравматическое стрессовое расстройство	6 месяцев*
Пограничное расстройство личности	6 месяцев*

* Сроки прекращения лечения окончательно не определены.

Рис. 24.3

Наконец, от начала до конца важно постоянное сотрудничество и общение между психотерапевтом и лечащим врачом. Даже в тех случаях, когда проблем нет, вы можете просто сообщить врачу о состоянии пациента.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

25

Детская и подростковая психофармакология

В предыдущих главах были рассмотрены основы клинической психофармакологии применительно к подросткам старшего возраста и взрослым. В этой главе мы сосредоточимся на вопросах, связанных с лечением детей и подростков. Структура этой главы отличается тем, что она включает в себя как диагностику, так и лечение.

Проблемы диагностики и начала фармакологического лечения детей и подростков

Если изучить литературу по детской психиатрии, написанную более 15 лет назад, может показаться, что дети рассматривались как очень похожие на взрослых субъекты и в диагностических, и в лечебных вопросах. Хотя есть определенная степень совпадения, существуют также важные особенности, которые отличают психические расстройства и фармакологические методы лечения у детей и взрослых.

Вероятно, большинство эмоциональных страданий, испытываемых подростками, связано с ситуативными стрессами, и в этом случае лучше всего подходят немедицинские психологические методы лечения (например, семейная терапия). Однако становится все более очевидным, что многие серьезные психические заболевания начинаются в детстве (например, 33% случаев обсессивно-компульсивного расстройства и до 15% случаев биполярного расстройства возникают в детстве или в раннем подростковом возрасте). Эти расстройства не только причиняют значительные страдания маленьким детям, но также могут существенно мешать их нормальному социальному развитию и обучению. Например, более половины детей, страдающих

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

большим депрессивным расстройством, продолжают переживать симптомы в течение 2 или более лет. Во время депрессивных эпизодов многие испытывают значительную социальную изоляцию и плохо учатся, часто из-за нарушения способности концентрироваться. Даже если они выздоравливают, многим из этих детей трудно "нагнать" в учебе или в развитии социальных навыков, соответствующих их возрасту.

Также появляется все больше подтверждений того, что некоторые психические расстройства подвержены прогрессирующим нейробиологическим нарушениям, если их не лечить (модель киндлинга в прогрессировании заболевания). Токсичные уровни нейротрансмиттеров (например, глутамата) или гормонов стресса (например, кортизола) могут повреждать нервную ткань (рис. 25.1). Фармакологическое лечение этих расстройств может быть успешным не только с точки зрения улучшения состояния, но также иметь *нейропротекторный* смысл (т.е. медикаментозное лечение способно либо защитить от повреждения мозга, либо способствовать нормальному созреванию нейронов).

Заболевания с признаками прогрессирующего нейробиологического нарушения

- Биполярное расстройство
- Синдром дефицита внимания/гиперактивности
- Шизофрения
- Некоторые случаи рецидивирующей униполярной депрессии
- Некоторые случаи посттравматического стрессового расстройства

Рис. 25.1

Помимо клинических соображений, при назначении психотропных препаратов детям важно учитывать и другие уникальные проблемы. В отношении детей не может быть сформировано истинное *информированное согласие*, потому что решение, разрешать или не разрешать медикаментозное лечение, обычно принимают родители. В связи с этим возникают по крайней мере три проблемы.

1. Страхи родителей по поводу употребления препаратов (или возможной зависимости) могут заставить их отказаться от лечения детей, которые в нем действительно нуждаются.

2. Некоторые родители, сторонники употребления психотропных препаратов, могут рассматривать расстройство просто как "химический дисбаланс" и думать, что таблетки решат проблему, поэтому проигнорируют психологические факторы (например, дисфункциональную семейную динамику), как важную мишень для лечения.
3. Мнение подростка или ребенка может не учитываться (т.е. с ним не разговаривают или ему не разрешают подробно обсуждать, что тот думает о медикаментозном лечении).

Большинство детских специалистов согласны с тем, что детей (от 7 лет и старше) следует привлекать к обсуждению применения психотропных препаратов. Это важно для того, чтобы побудить ребенка выразить озабоченность по поводу лечения (например, многие дети приходят к выводу: если им нужны лекарства, значит, они очень больны или "безумны"). Кроме того, ранний опыт психиатрического лечения, воспринимаемый ребенком как положительный, может иметь большое значение для формирования положительного отношения к заботе о психическом здоровье в будущем. Это очень важно, потому что многие из более серьезных расстройств, требующих лечения в детстве, являются первыми проявлениями психических заболеваний, которые могут длиться всю жизнь. Включение ребенка в обсуждение медикаментозного лечения часто может способствовать установлению позитивных отношений с терапевтом, поскольку ребенок чувствует себя достаточно ценным, чтобы быть включенным в процесс.

Родители должны уделять много времени решению всех проблем, связанных с медикаментозным лечением. Родители, которые полностью не поддерживают лечение, часто саботируют весь процесс. Информированное согласие должно также включать риски отсутствия лечения определенных расстройств.

Метаболизм лекарственных препаратов у детей и подростков

Нормальный уровень метаболизма в печени у детей высок до периода полового созревания. В результате большинство лекарств активно метаболизируются в печени и быстро выводятся из организма.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Таким образом, дозирование для детей препубертатного возраста требует доз, которые могут приближаться к дозировке или равняться дозировке для взрослых (потому что в итоге имеет значение, сколько лекарства попадает в кровоток). Использование кажущихся высокими дозами для маленьких детей может показаться нелогичным для многих родителей, поэтому будет полезно объяснить им роль повышенной скорости метаболизма лекарств у детей. Если вводится слишком низкая доза, маленький ребенок будет получать неоптимальное лечение с возможностью прогрессирующего ухудшения психического состояния.

В течение 2–4 месяцев до наступления половой зрелости скорость метаболизма в печени значительно замедляется. По этой причине дети, которые ранее получали определенную дозу психотропных препаратов и хорошо переносили их, могут начать проявлять усиленные побочные эффекты, когда происходит это изменение скорости метаболизма (и по мере того, как большее количество препарата начинает покидать печень и попадать в кровоток). Затем может потребоваться корректировка дозировки, чтобы свести к минимуму побочные эффекты. В крайних случаях, если доза слишком высока по сравнению со сниженной скоростью метаболизма, у ребенка может развиться токсический уровень лекарства в крови, что приведет к серьезным физическим и неврологическим последствиям.

Исследования воздействия препаратов и результатов фармакотерапии на детей

Какими бы важными ни были исследования эффективности, в детской психофармакологии очень мало качественных исследований (за одним заметным исключением: существует множество хорошо контролируемых исследований лечения СДВГ с помощью стимуляторов). Исторически сложилось так, что фармацевтические компании не проводили испытания психотропных препаратов на детях. Однако в 1998 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) потребовало провести исследования безопасности новых психотропных препаратов среди детей. Более того, в 2003 г. FDA приняло Закон о лучших лекарственных средствах для детей (Best Pharmaceuticals for Children Act — BPCA). BCPA включает

положение, которое предлагает финансирование (в форме продления патентов; а продление патента даже на 6 месяцев может привести к получению прибыли для фармацевтической компании в сотни миллионов долларов) для проведения исследований эффективности у детей. Таким образом, в последние годы начали проводить больше контролируемых исследований, однако многие из них еще не опубликованы. В ближайшие несколько лет база данных качественных исследований среди детей должна значительно увеличиться.

Еще одна проблема, связанная с исследованиями в этой области, заключается в том, что многие испытания не включают тяжелобольных детей (причина в том, что не считается этичным подвергать детей с серьезными нарушениями воздействию плацебо в течение нескольких месяцев). Таким образом, в исследованиях в некоторых областях детской психиатрии группы субъектов (например, страдающие большим депрессивным расстройством) часто включают только случаи от легкой до умеренно тяжелой формы. Информация о результатах лечения тяжелобольных детей часто ограничивается тематическими исследованиями.

Еще одна проблема, вызывающая беспокойство как у клиницистов, так и у родителей, — влияние очень длительного приема психотропных препаратов на детей. Краткосрочные побочные эффекты хорошо задокументированы. Однако существует относительно мало достоверных данных, указывающих на риски, связанные с длительным лечением. Тем не менее при многих расстройствах, включая биполярное расстройство, СДВГ и психотические расстройства, настоятельно рекомендуется длительное медикаментозное лечение. Мы считаем, что, когда эта тема возникает в обсуждениях с пациентами и их родителями, единственная уместная реакция клинициста — это абсолютно откровенно заявить об отсутствии знаний о долгосрочном воздействии лекарств, но также четко заявить о рисках, связанных с отказом от лечения определенных расстройств. Решение о том, применять ли лекарства, всегда сводится к оценке риска или пользы, и родителям необходимо предоставить как можно больше информации, чтобы они могли сделать осознанный выбор. В связи с этим важно помнить, что решение о том, принимает ли ребенок лекарство, остается за родителем или опекуном, а не врачом. Роль врача, выписывающего лекарства, заключается в консультировании родителей.

При оценке результатов исследований лекарств важно помнить об этих ограничениях.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Опасения по поводу зависимости от лекарств

Многие родители по понятным причинам обеспокоены применением лекарств, вызывающих привыкание, для лечения своих детей. Важно открыто поговорить с родителями об этих опасениях (даже если они не инициируют разговор, потому что многие действительно боятся этой темы). Среди психотропных препаратов только два класса медикаментов являются потенциально вызывающими привыкание: стимуляторы (например, риталин) и бензодиазепины (например, транквилизаторы, такие как "Ксанакс"). Однако подавляющее большинство детей с психическими расстройствами не злоупотребляют этими лекарствами. Например, хотя стимуляторами могут злоупотребять те, кто генетически предрасположен к приему психоактивных веществ, такие препараты обычно не вызывают эйфории у детей с СДВГ. Фактически многие дети с СДВГ воспринимают стимуляторы как вызывающие легкий дисфорический эффект. Кроме того, в настоящее время существуют данные, убедительно указывающие на то, что среди людей с СДВГ употребление стимуляторов фактически снижает риск злоупотребления психоактивными веществами (по сравнению с уровнем злоупотребления наркотиками, который высок среди нелеченых субъектов с СДВГ) [*Biederman*, et al., 1999; *Kuczenski*, et al., 2002]. Чаще всего мы видим злоупотребление психостимуляторами у вполне успевающих подростков, которые стремятся повысить уровень энергии и концентрации внимания за счет таких препаратов, чтобы поддерживать напряженный академический и внеклассный график.

Злоупотребление психоактивными веществами среди детей и подростков — распространенная и очень серьезная проблема в нашем обществе. Следует также помнить, что нелеченые психические заболевания приводят к значительным эмоциональным страданиям и повышают вероятность злоупотребления психоактивными веществами. Низкая самооценка, депрессия, тревога и чувство отчужденности часто побуждают к употреблению запрещенных наркотиков в качестве формы самопомощи. Таким образом, любая оценка риска и пользы медикаментозного лечения и злоупотребления препаратами, безусловно, должна учитывать риски отсутствия лечения психического расстройства.

Одобренные и неодобренные препараты

В настоящее время в США очень немногие психотропные препараты одобрены FDA для лечения детей и подростков. Тем не менее даже эти немногие препараты также широко используются в детской психиатрии. Очень распространенной практикой в этой области и в общей медицине является назначение лекарств, не одобренных FDA. Например, антипсихотический препарат "Халдол" (галоперидол) одобрен FDA для лечения шизофрении, но не биполярного расстройства. Тем не менее "Халдол" применялся в течение ряда лет для лечения мании. Другой пример — применение флуоксетина ("Прозака"), который одобрен для лечения обсессивно-компульсивного расстройства у детей, но не одобрен для лечения социального тревожного расстройства (социофобии). Он обычно используется клиницистами для лечения последнего у детей и подростков.

Поскольку клинические и научные исследования подтверждают применение этих препаратов, не одобренных FDA, для лечения некоторых расстройств, их использование считается соответствующим медицинским стандартам и, следовательно, не является незаконным или неэтичным. Аналогичным образом, многие препараты, одобренные для использования у взрослых (но не у детей), применяются для лечения детей с психическими расстройствами. Например, только флуоксетин был одобрен FDA для лечения большого депрессивного расстройства у детей, но многие другие антидепрессанты также применяются для лечения депрессии, начинающейся в детстве. Некоторые классы лекарств, в первую очередь антидепрессанты, оказались эффективными при лечении множества расстройств, отличных от депрессии, таких как паническое расстройство, ОКР и генерализованное тревожное расстройство.

Подход и реалии в психофармакологии детей и подростков

Хотя считается, что некоторые расстройства вызваны чаще всего базовой нейробиологической причиной и требуют медикаментозного лечения, мы категорически заявляем, что ни один ребенок никогда не должен подвергаться лечению психотропными препаратами без сопутствующей психотерапии. Педиатры обычно диагностируют

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

психические расстройства и назначают психотропные препараты, и в очень редких случаях имеют как соответствующую подготовку для диагностики и лечения психических расстройств, так и достаточно времени для проведения всесторонней оценки. Однако реальность такова, что большинство врачей первичной медико-санитарной помощи перегружены пациентами и не успевают провести тщательный сбор анамнеза, диагностическую оценку, своевременное и надлежащее наблюдение. Мы твердо убеждены в том, что детей с серьезными психическими заболеваниями должны обследовать и лечить специалисты по психическому здоровью.

Мы также считаем, что решение начать лечение ребенка психотропными препаратами не следует принимать легкомысленно. Прием психотропных препаратов сопряжен с риском. Существует мало данных об эффектах этих сильнодействующих лекарств в долгосрочной перспективе. Поэтому мы считаем, что врачи и родители должны тщательно продумать, стоит ли начинать медикаментозную терапию для детей. Это может показаться простым и однозначным вопросом, но это не так. Понимание воздействия на функционирование в ключевых областях (школа, семья, межличностные отношения) имеет решающее значение. Важно учитывать, может ли ребенок достаточно хорошо функционировать при проведении только немедикаментозных интервенций или же прием лекарств необходим для достижения базового уровня функционирования. Это наиболее актуально для тех детей, которые находятся на грани провала в учебе или исключения из школы, либо тех, чье поведение приводит к нарушению закона. Это, безусловно, критически важно для детей, которые борются с тяжелым депрессивным расстройством до такой степени, что могут нанести вред себе.

Мы считаем, что в первую очередь следует рассмотреть нефармакологические подходы, если нет проблем с безопасностью. И во всех случаях психосоциальные вмешательства должны быть неотъемлемой частью любого плана лечения, когда ребенку прописаны лекарства. Реальность такова, что финансовые и временные ограничения, давление со стороны родителей, учителей и школьной администрации, а также желание клинициста и родителей помочь ребенку как можно быстрее приводят к тому, что лекарства являются первым вариантом выбора в терапии. Но это не всегда отвечает интересам ребенка.

Синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ)

СДВГ поражает примерно 5–7% детей. По мере неврологического развития у большинства подростков с СДВГ наблюдается заметное уменьшение двигательного беспокойства или гиперактивности, но основные симптомы СДВГ (например, импульсивность, нарушение концентрации внимания и недостаток внутренней мотивации) сохраняются в подростковом возрасте и во взрослой жизни. Большинство экспертов сходятся во мнении, что около одной трети детей с СДВГ полностью перерастают заболевание в раннем взрослом возрасте (вероятно, из-за продолжающегося развития префронтальных долей, которое может продолжаться до 20–30 лет). Две трети детей с СДВГ живут с постоянными симптомами на протяжении всей жизни.

Диагностические трудности

Очень важно подчеркнуть, что большинство психических расстройств в детстве проявляются в определенной степени двигательным возбуждением и нарушением внимания. Таким образом, это внешне наблюдаемое поведение абсолютно не должно автоматически определять диагностику СДВГ. На рис. 25.2 перечислены те расстройства, которые необходимо учитывать при любой комплексной оценке детей с гиперактивностью и снижением концентрации внимания.

Диагноз СДВГ основывается чаще всего на трех источниках данных: семейный анамнез (поскольку СДВГ считается генетически передающимся заболеванием и поэтому часто передается в семье), очень тщательный анамнез с подробным описанием природы и проявления поведенческих признаков, а также описание текущих симптомов (особенно если они различаются в зависимости от ситуации). Это также диагноз исключения (всегда нужно сначала исключить те расстройства, которые перечислены на рис. 25.2). Хотя психологическое или нейропсихологическое тестирование может помочь в диагностике СДВГ, оно не является обязательным. Некоторые могут возразить, что нецелесообразно начинать лечение ребенка без формальной оценки устойчивого внимания и исключения дефектов

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

воспитания, а также других психических состояний. Хотя мы согласны с тем, что тестирование важно и может подтвердить диагноз клинициста, в действительности большинство детей, начавших принимать лекарства от СДВГ, не проходят формального тестирования. Это делает проведение очень тщательного диагностического интервью и изучения семьи еще более важным.

Дифференциальная диагностика психических расстройств в детском возрасте, проявляющихся гиперактивностью и невнимательностью

- Диффузное поражение головного мозга (например, часто наблюдаемое при фетальном алкогольном синдроме или черепно-мозговой травме).
- Тревожные расстройства (например, тревога от разлуки).
- Возбужденная депрессия.
- Ситуационный стресс.
- Биполярная мания.
- Препсихотические состояния.
- Нарушение регуляции аффекта, связанное с серьезным жестоким обращением или пренебрежением в раннем возрасте (см. главы 12 и 13).
- Скука (особенно характерна для одаренных детей, недостаточно стимулируемых в учебе).

Рис. 25.2

Наиболее частым проявлением СДВГ является раннее начало (часто проявляющееся в младенчестве) беспокойства, нестабильного сна и аффективной лабильности (в частности, сильного плача, при котором ребенка сложно успокоить). Большинство детей с истинным СДВГ выявляются в дошкольных учреждениях, когда у них появляется первый устойчивый контакт с другими детьми и они сталкиваются с социальными стандартами (ожидание совладания в поведении, соблюдения правил и решения задач в соответствии с их возрастом). Среди экспертов есть некоторые разногласия, но в целом они согласны с тем, что *очень раннее начало* серьезных поведенческих проблем характерно для СДВГ. Тем не менее появляется все больше новых данных, позволяющих предположить, что у некоторых детей, у которых в будущем способно развиться биполярное расстройство, может проявляться поведение, подобное

СДВГ, с ранним началом (т.е. это продромальные симптомы биполярного расстройства).

В детстве преобладают следующие симптомы: гиперактивность, импульсивность, нарушение самоконтроля, трудности с решением задач и недостаток внутренней мотивации (например, мотивация оставаться сосредоточенным, особенно на повседневных, неинтересных заданиях или задачах с низкой стимулирующей ценностью). Такие симптомы сильно зависят от контекста. Они чаще всего проявляются в ситуациях, требующих, чтобы ребенок оставался усидчивым и тихим (например, в классе), но могут быть не так заметны в среде, которая по своей сути является захватывающей, новой или стимулирующей (например, во время видеоигр).

В подростковом возрасте, как отмечалось выше, моторная гиперактивность часто снижается, но основные симптомы остаются. Дезорганизация (беспорядок в шкафчиках, тетрадях и комнатах) часто проявляется у подростков с СДВГ, как и все возрастающие проблемы с адаптацией к требованиям общества и школы к самостоятельному решению задач и самоконтролю.

Важно отметить, что тип СДВГ с преобладающим нарушением внимания, по-видимому, является совершенно не связанным неврологическим расстройством (дети с этим расстройством действительно проявляют нарушение концентрации внимания; однако они не являются ни гиперактивными, ни импульсивными). Это фундаментальное различие также подчеркивается неспособностью стимуляторов лечить этот тип расстройства (за исключением редких случаев).

Нейробиология

Многочисленные исследования показывают, что предполагаемой причиной расстройства является нарушение функции лобной доли у людей, страдающих СДВГ (что подтверждается тестами метаболической функции, например сканированием ОФЭКТ и ПЭТ). Кроме того, были выявлены отклонения в системе нейротрансмиттера дофамина. Агонисты дофамина (например, стимуляторы или бупропион) являются эффективными лекарствами для уменьшения симптомов СДВГ. Незначительные структурные аномалии также были обнаружены в мозге людей с СДВГ (например, меньшие

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

объемы мозжечка, меньшие объемы лобных и височных областей и меньшее хвостатое ядро).

Правильно подобранное лечение стимуляторами может не только уменьшить симптомы, но также может нормализовать химическую микросреду еще развивающегося мозга и обеспечить его более нормальное развитие. Кастелланос и коллеги [*Castellanos*, et al., 2002] доказали, что у детей с СДВГ объем головного мозга и мозжечка меньше, чем у детей контрольной группы того же возраста. Степень уменьшения объемов лобных, височных долей, мозжечка и белого вещества значительно коррелировала с оценками тяжести симптомов СДВГ на основе данных от родителей и учителей. Субъекты с СДВГ, не принимавшие лекарственные препараты, имели поразительно меньшие объемы белого вещества по сравнению с контрольной группой и детьми с СДВГ, принимавшими лекарства (лечение стимуляторами). Это говорит о том, что адекватное лечение может обладать нейропротекторными свойствами.

Психофармакология СДВГ

Существует 3 класса лекарств, эффективность которых в лечении СДВГ подтверждена экспериментальным путем: стимуляторы, агонисты альфа-2-адренорецепторов и некоторые антидепрессанты.

Стимуляторы

Механизм действия стимуляторов — ингибирование обратного захвата дофамина (кроме того, амфетамины способствуют повышенному высвобождению дофамина из везикул). На рис. 25.3 перечислены доступные в настоящее время стимуляторы. Есть разные способы классифицировать стимуляторы либо по началу действия, либо по его продолжительности. Как правило, действие большинства из этих веществ происходит умеренно быстро, уменьшение симптомов происходит через 30–45 мин. после приема внутрь, а продолжительность действия колеблется от 4 до 12 часов. В зависимости от рецептуры принимать лекарство нужно 2-3 раза в день, при этом для некоторых препаратов длительного действия предусмотрен прием 1 раз в день. Что наиболее важно, так это найти наилучшую возможную дозу и график дозирования для конкретного пациента.

Стимуляторы

Препараты немедленного высвобождения	Типичная суточная дозировка, мг
Метилфенидат	
"Риталин"	10–60
"Метадейт"	10–60
"Метилин"	10–60
Дексметилфенидат ("Фокалин")	5–20
Декстроамфетамин	
"Декседрин"	5–40
Амфетамины	
"Аддералл"	5–40
Метамфетамин ("Дезоксин")	5–25
Препараты продолжительного высвобождения	**Типичная суточная дозировка, мг**
Метилфенидат	
"Риталин SR"	20–60
"Риталин LA"	20–60
"Метадейт ER"	10–60
"Метадейт CD"	20–60
"Метилин ER"	20–60
"Консерта"	18–54
"Дайтрана" (трансдермальный пластырь)	10–30
"Аптензио XR"	10–60
"Эвекео"	2,5–20
"Просента" (жидкость)	2,5–20
"Квили Чу ER" (жевательный)	20–60
Декстроамфетамин	
"Декседрин" (спансулы)	5–40
Амфетамин	
"Аддералл XR"	5–40
"Адзенис XR"	6,3–18,8
"Дьянавел XR" (жидкость)	2,5–20
"Квилливант XR" (жидкость)	20–60
"Зензеди"	2,5–20
Лисдексамфетамин	
"Виванс"	30–70

Рис. 25.3

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Проведено более 200 хорошо контролируемых исследований использования стимуляторов, и результаты показали положительное влияние препаратов. При условии постановки точного диагноза и определения правильной дозировки любой принятый стимулятор дает примерно 70%-ную реакцию. Хотя стимуляторы похожи, у них все же есть различия. Таким образом, если проверка эффективности одного стимулятора (например, метилфенидата) была неоптимальной, рекомендуется провести проверку приема другого стимулятора (например, декстроамфетамина). Если систематические проверки проводятся для каждого из 3 классов стимуляторов, хорошие результаты будут выявлены примерно у 90% леченых пациентов [Barkley, 2000]. Согласно исследованиям, уровень эффекта обычно составляет 1,0 [Walkup, 2003]. В целом, как отмечают Фальковиц и коллеги [*Falkowitz, Akbar, Greenhill*, 2017], контролируемые исследования психостимуляторов показывают, что примерно у 70% пациентов наблюдается значительный ответ на препараты по сравнению с примерно 13% на плацебо. Пожалуй, ни один другой класс психотропных препаратов не может похвастаться таким воздействием.

Ниже кратко освещены важные вопросы, касающиеся лечения стимуляторами.

- Риск злоупотребления у пациентов с СДВГ очень низок.
- СДВГ влияет на все аспекты жизни, а не только на успеваемость. Таким образом, часто лучше принимать лекарства каждый день (т.е. не только в будни).
- Начните лечение с препаратов с немедленным высвобождением, а затем, если они хорошо переносятся и эффективны, переключитесь на препараты с продолжительным высвобождением.
- Стимуляторы действуют только в течение короткого периода времени, а положительный эффект проходит ближе к вечеру или ночи. Таким образом, одновременный прием некоторых антидепрессантов (см. ниже) может быть вариантом для устранения симптомов в тот же день, но в более позднее время.
- Большинству детей, успешно пролеченных стимуляторами, может требоваться постоянное медикаментозное лечение в подростковом и, возможно, зрелом возрасте.

Побочные эффекты таковы.

- Затрудненное засыпание (если принимать стимуляторы позже). Решение: прием в первой половине дня; клонидин или тразодон перед сном.
- Анорексия обычно развивается у пациента только тогда, когда препарат активен (т.е. обычно влияет только на аппетит в дневное время). Это не связано со значительными проблемами при получении полноценного питания. Фокалин может производить меньший эффект.
- Боль в животе. Решение: давать с едой.
- Легкая дисфория. Решение: переключиться на другой класс стимуляторов; добавить антидепрессант, такой как бупропион.
- Вялость, седативный эффект или нарушение концентрации. Обычно указывает на то, что доза слишком высока.
- Отсутствие точной диагностики и лечения стимуляторами может иметь очень неблагоприятные последствия (рис. 25.4).

Последствия постановки неправильного диагноза и лечения стимуляторами

Диагноз	Последствия
Тревожное расстройство	Усиление беспокойства
Возбужденная депрессия	Повышенное возбуждение
Предшизофреническое состояние	Психоз
Биполярное расстройство	Усиление маниакальных симптомов может вызвать ускорение цикла
Ситуационный стресс	Неспособность решить психологические трудности

Рис. 25.4

Альфа-2-адренергические агонисты

Клонидин ("Катапрес", "Капвай") и гуанфацин ("Тенекс", "Интунив") могут применяться для лечения основных симптомов СДВГ (рис. 25.5); однако они наиболее эффективны в снижении

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

раздражительности, агрессии и импульсивности, а также в обеспечении седативного эффекта (для лечения начальной бессонницы). Агонисты альфа-2 также являются препаратом первого выбора при сопутствующих тиках.

Альфа-2 адренергические агонисты

Общее название	Фирменное название	Типичная дозировка
Клонидин	"Катапрес", "Капвай"	0,15–0,4 мг*
Гуанфацин	"Тенекс", "Интунив"	0,25–1,0 мг**, 0,05–0,12 мг на кг***

* Три-четыре раза в день
** Два-три раза в день
*** Один раз в день

Рис. 25.5

Было зарегистрировано 3 случая смерти детей, принимавших клонидин вместе со стимуляторами. Однако FDA провело расследование и не обнаружило серьезных причин для беспокойства при совместном применении этих препаратов. Совместное использование агонистов альфа-2 и стимуляторов является обычной практикой (как для лечения СДВГ, так и для сопутствующих СДВГ тиков) [*Walkup*, 2003].

Антидепрессанты

Около 20% детей с СДВГ испытывают сопутствующую депрессию. Антидепрессанты, безусловно, могут помочь уменьшить симптомы при перепадах настроения. Однако, помимо этого применения антидепрессантов, было показано, что некоторые классы препаратов оказывают положительное влияние на основные симптомы СДВГ. Не все антидепрессанты лечат СДВГ; полезны только те, которые увеличивают доступность дофамина или норадреналина (таким образом, СИОЗС, являющиеся хорошим дополнением для лечения тревоги или депрессии, неэффективны при лечении основных симптомов СДВГ). Антидепрессанты, доказавшие свою эффективность в лечении СДВГ, указаны на рис. 25.6.

Антидепрессанты, применяемые при лечении СДВГ

Общее название	Фирменное название	Типичная суточная дозировка
Бупропион	"Веллбутрин SR/LA"	150–300 мг
Атомоксетин	"Страттера"	1,2–1,8 мг на кг

Рис. 25.6

Результаты лечения антидепрессантами не так надежны, как результаты лечения стимуляторами, но они имеют ряд преимуществ.

- Возможен прием один раз в день.
- Нет необходимости принимать трижды в сутки.
- Нет рисков развития зависимости.
- Клинические эффекты (обычно наблюдаемые в течение 5–40 дней после начала лечения) обычно длятся 24 часа в сутки.
- Могут лечить сопутствующую депрессию.

Депрессия

Серьезная депрессия у детей и подростков, вероятно, предвещает начало тяжелых и часто повторяющихся униполярных депрессий (35%) или биполярного расстройства (48%) в будущем [*Geller*, et al. 2002; *Geller*, *DelBello*, 2003]. Около 70% людей с препубертатным биполярным расстройством изначально страдают депрессией и в среднем имеют от 2 до 4 депрессивных эпизодов до своей первой мании. Растут опасения, что применение антидепрессантов рискованно для пациентов с биполярным расстройством (может стать причиной обострения маниакального эпизода или вызвать ускоренные циклы). Таким образом, врач должен провести всестороннюю оценку, чтобы исключить потенциальное биполярное расстройство у всех детей и подростков с депрессией. Следующие признаки и клинические особенности должны предупреждать клинициста о более высоком риске биполярного расстройства.

- Атипичные симптомы депрессии (например, гиперсомния, сильная усталость, повышенный аппетит и увеличение веса).

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Диагностические признаки и симптомы большого депрессивного расстройства у детей

Наиболее частые симптомы

- Раздражительность
- Ангедония
- Игры на тему смерти, самоубийства или самоуничтожения
- Общие симптомы
- Неуспеваемость в школе
- Грусть

Связанные признаки и симптомы

- Расплывчатые неспецифические жалобы на физическое состояние
- Скука
- Безрассудное поведение, отыгрывание
- Употребление/злоупотребление психоактивными веществами
- Социальная изоляция
- Низкая самооценка
- Вегетативные симптомы (например, нарушение сна)
- Одиночество
- Низкий уровень энергии
- Побеги из дома
- Чрезвычайная чувствительность к отказу или неудаче
- Трудности в отношениях

Рис. 25.7

Психофармакология депрессии

Ранние отчеты о случаях этого расстройства среди детей и клинический опыт показали, что *госпитализированные дети и подростки в тяжелой депрессии* часто хорошо реагировали на лечение трициклическими антидепрессантами [*Walkup*, 2016]. Однако трициклические препараты имеют серьезные побочные эффекты, они токсичны при передозировках, и было зарегистрировано 6 случаев внезапной смерти у детей (из-за влияния трициклического дезипрамина на сердце). Таким образом, в этой главе мы даем описание только новых антидепрессантов, более безопасных и имеющих мягкие побочные эффекты.

На сегодняшний день двойные слепые плацебо-контролируемые исследования антидепрессантов при лечении большого депрессивного расстройства у детей ограничиваются классом СИОЗС, лишь одно испытание проведено для венлафаксина, нефазодона и миртазапина (хотя такие препараты, как бупропион, также широко

применяются, как и другие классы препаратов). Реакции на плацебо в этих исследованиях среди детей выше, чем в испытаниях на взрослых (в большинстве исследований на взрослых показатели реакции на плацебо составляют около 25%, а показатели реакции на плацебо в исследованиях с участием детей, как правило, составляют 35%). Таким образом, чтобы быть оцененным как статистически значимо лучший, чем плацебо, препарат должен иметь очень высокий уровень доказанной эффективности и большие размеры выборки. Ограниченные исследования в этой области показывают, что СИОЗС гораздо лучше переносятся, чем трициклические аналоги, и значительно более эффективны, чем плацебо или трициклики [*Emslie, Mayes*, 2001; *Wagner*, et al., 2003; *March*, et al., 2004; *Whittington*, et al., 2004; *Qin*, et al., 2014]. Согласуясь с представлениями о более высокой эффективности и более значительных эффектах плацебо, недавний метаанализ, в котором приняли участие 6500 пациентов в рамках 36 исследований различных психических заболеваний, показал, что терапия антидепрессантами более эффективна, чем применение плацебо. Однако клинические эффекты были небольшими, а эффекты плацебо были значительными, если смотреть только на исследования депрессии. В результатах испытания также отмечается, что участники, лечившиеся антидепрессантами, жаловались на более серьезные побочные эффекты по сравнению с теми, кто принимал плацебо [*Locher*, et al., 2017]. Напротив, метаанализ исследований 2004 г. [*Jureidini*, et al., 2004] показывает, что уровень эффекта в шести рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях составляет всего 0,26. Это очень небольшое воздействие, результаты *могут* свидетельствовать о том, что эффективность антидепрессантов лишь незначительно превосходит плацебо.

Однако важно отметить, что большинство исследований, рассмотренных в этом метаанализе, имели существенные методологические недостатки [*Walkup*, 2004]. Данные исследования были поддержаны фармацевтическими компаниями и проводились в основном в ответ на инициативу FDA: "Компании могли продлить свои патенты на лекарство на 6 месяцев, тестируя его на детях <...> независимо от того, доказало исследование, что лекарство работает, или нет. Другими словами, был мощный стимул проводить испытания, но не было стимула делать это хорошо" [*Mahler*, 2004].

Самый последний метаанализ [*Tsapakis*, et al. 2008; *Bridge*, et al., 2007] показал лишь умеренную эффективность антидепрессантов.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Обе стороны сообщили о количестве, необходимом для лечения, 9 и 10 соответственно. Кроме того, авторы обоих исследований в рамках метаанализа указали, что только флуоксетин имеет преимущества, превышающие те, что наблюдались при применении плацебо. Крупномасштабная программа, финансируемая из федерального бюджета США, "Лечение подростков с депрессией" (Treatments for Adolescents with Depression Study — TADS) решает многие методологические вопросы, поднятые в других исследованиях. В выборку вошли 432 подростка в возрасте от 12 до 17 лет, страдающих большим депрессивным расстройством. Испытуемые были случайным образом распределены в одну из 4 групп. После 12 недель лечения показатели эффективности среди респондентов в группах были такими: у плацебо — 35%, у когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) — 43%, у флуоксетина ("Прозак") — 61%, у комбинации КПТ и флуоксетина — 71%. Здесь медикаментозное лечение было значительно лучше, чем прием плацебо или только психотерапия. Уровень эффекта составил 0,8 и 0,6 для комбинированного лечения и только флуоксетина соответственно [*March*, et al., 2004; *Glass*, 2004]. Эти результаты, очевидно, более многообещающие, но надо учитывать, что испытуемые — подростки, а не дети.

При оценке обычно обнаруживаемых высоких показателей реакции на плацебо очень важно помнить, что, хотя хороший ответ на лечение плацебо у детей, как правило, высок, ни одно исследование не оценило способность плацебо предотвращать прорывные симптомы или уменьшать рецидивы. Доступные в настоящее время исследования эффективности ограничены по продолжительности (от 8 до 18 недель), также отсутствуют данные о долгосрочном наблюдении. Обычно положительные реакции на плацебо, если и возникают, имеют тенденцию быть ограниченными во времени. Из-за того что депрессия у подростков часто повторяется, вопрос о долгосрочных последствиях имеет решающее значение, хотя систематических данных для решения данной проблемы не существует.

На основании этих экспериментальных исследований и клинического опыта важно отметить два наиболее вероятных вывода:

1) время до появления положительных эффектов лекарств у детей может быть больше, чем у взрослых (у детей, хотя симптоматическое улучшение может наступить в течение 4 недель, в некоторых случаях может потребоваться адекватная оценка эффективности препарата продолжительностью от 8 до 12 недель);

2) синдром апатии/отсутствия мотивации или эмоциональной расторможенности, который иногда наблюдается у взрослых, получающих постоянное лечение СИОЗС, чаще встречается у детей [*Walkup*, 2016; *Barnhart*, *Makela*, *Latocha*, 2004].

У детей лечение начинают с низких доз в течение первых 2 недель, а затем, если препарат хорошо переносится, дозу постепенно увеличивают. Причина введения препарата в низких дозах на начальном этапе заключается в том, что примерно у 5% детей наблюдается состояние, называемое *гипометаболизмом 2D6*. Фермент печени 2D6 отвечает за метаболизм ряда антидепрессантов (и других медикаментов). У таких детей наблюдается неадекватный метаболизм при первом введении препарат, что приводит к высоким уровням лекарства в крови (и, следовательно, к очень серьезным побочным эффектам). Если начинать лечение антидепрессантами с высоких доз, начальные побочные эффекты могут быть подавляющими, поэтому лучше придерживаться иной стратегии. Но это особенно важно не только из-за необходимости уменьшить неприятные побочные эффекты. Если родители заметят острые побочные эффекты, возникающие у их детей, то могут (и так часто происходит) прийти к выводу, что психотропные препараты опасны или слишком проблематичны для их ребенка, и есть шанс, что после этого они никогда больше не решатся на психофармакологическое лечение.

В остальном лечение антидепрессантами у детей и подростков аналогично лечению взрослых (см. главу 17).

Антидепрессанты, дети, подростки и суицидальность

В средствах массовой информации уделяется много внимания потенциальным рискам, связанным с приемом антидепрессантов и возникновению суицидального поведения (особенно у детей и подростков). Изначально обеспокоенность была вызвана исследованиями, проведенными в Англии, забившими тревогу по поводу увеличения суицидальности у молодых пациентов, получавших антидепрессант "Паксил". В этом исследовании, в котором участвовало 1300 пациентов, воздействие "Паксила" сравнивали с плацебо, и сообщения об увеличении суицидальности наблюдались у 1,2% респондентов, получавших плацебо, и 3,4% респондентов, получавших антидепрессант (неопубликованные данные упоминаются в [*Aursnes*, et al., 2005]). Эта разница статистически значима. Важно отметить, что фактических самоубийств в этой группе подростков не было, а в группе, принимающей "Паксил", произошел ряд так называемых суицидных "событий", когда дети

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

переставали принимать лекарство (данные собирали в течение 28 дней после прекращения приема).

При попытке понять и решить эту проблему возникает одна значительная проблема, заключающаяся в том, что понятие *суицидальность* получило очень неопределенное определение в этом и других исследованиях. В большинстве случаев это предполагало жалобы об увеличении мыслей о самоубийстве, суицидальных намерениях, самоповреждении с несмертельным намерением (как это часто наблюдается при пограничных расстройствах личности) и в одном случае даже сообщение о том, что ребенок бил сам себя, что квалифицировалось как попытка самоубийства [*Brown University*, 2004]. Конечно, завершенные самоубийства также включены в это понятие суицидальности.

Обеспокоенность по поводу увеличения суицидальности имела большое влияние. В Соединенных Штатах управление по контролю над продуктами и лекарствами отреагировало на эти опасения, потребовав от фармацевтических компаний предупреждать о применении этих препаратов среди более юных пациентов. Управление также инициировало исследование для изучения этих опасений, так была сформирована база данных о 4400 подростках, принимавших антидепрессанты. Стоит отметить, что в этой большой группе подростков, получавших СИОЗС, не было самоубийств. В этом исследовании наблюдалось увеличение "суицидальности" в первую очередь в контексте наблюдаемого увеличения суицидальных мыслей: 2% принимали плацебо и 4% — препарат (больше информации здесь — `http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationByDrugClass/ucm096352.htm`). Также документально подтверждено, что в районах, где широко используются антидепрессанты, уровень самоубийств среди подростков снизился [*Mahler*, 2004].

Несмотря на то что вероятность увеличения суицидальности в исследованиях больших групп может быть низкой, клиницист должен внимательно следить за появлением суицидальных наклонностей у всех пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством. Конечно, вполне вероятно, в некоторых случаях препарат может способствовать возникновению этой проблемы. Следующие аспекты могут объяснить повышенное суицидальное поведение некоторых людей, принимающих антидепрессанты.

- Активизация и повышенное беспокойство могут усилить общее чувство эмоционального дискомфорта.
- Антидепрессанты могут спровоцировать дисфорическую манию у некоторых молодых людей, которые на самом деле страдают биполярным расстройством (это может быть одной из наиболее частых причин при лечении возникающего суицидального поведения).

- Повышение энергии может произойти до снижения дисфорического настроения (тогда у человека появляется энергия для совершения попытки самоубийства).
- Несоблюдение режима лечения.
- Прекращение лечения по инициативе пациента. Есть два распространенных проблемных результата, которые могут объяснить повышенное суицидальное поведение: синдром отмены антидепрессантов и/или потеря того, что было положительным лечебным эффектом, поэтому пациент снова погружается в депрессию.

Определенно: нелеченое большое депрессивное расстройство сопряжено со значительным риском потенциального самоубийства, лечение антидепрессантами требует долгого периода времени до появления первых признаков клинического улучшения — несколько недель. Также сама депрессия может усугубиться во время начального этапа лечения. Оценивая подобные проблемы, всегда важно различать шумиху в СМИ и научные данные. Больше полезной информации можно найти на сайте Национального института ментального здоровья США `www.nimh.nih.gov`.

Биполярное расстройство

Средний возраст начала биполярного расстройства составляет примерно 18 лет. Однако становится ясно, что бывают случаи, когда болезнь проявляется еще в детстве. Это та область исследования, в которой все еще нет точных данных. Существует много споров о распространенности биполярного расстройства с очень ранним началом. Возможно, до 27% случаев — это проявление расстройства в позднем детском или раннем подростковом возрасте. Однако стоит отметить, что за последние 20 лет количество выявленных случаев биполярного расстройства значительно увеличилось: вдвое для взрослых, в 4 раза для подростков и в 40 раз для детей старшего возраста! Большинство экспертов сходятся во мнении, что резкое увеличение числа детей, у которых диагностировано биполярное расстройство, почти наверняка отражает большую гипердиагностику. Также важно отметить, что во многих странах (по сравнению с США) биполярное расстройство с началом в детском возрасте считается редким заболеванием.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Диагностические трудности

Как упоминалось выше, 70% случаев раннего биполярного расстройства сначала проявляются как эпизоды большого депрессивного расстройства, 30% начинаются с мании или гипомании. Признаки и симптомы мании у детей (рис. 25.8) отличаются от проявлений расстройства у взрослых (более типичная вариация у взрослых обычно проявляется уже в возрасте от 15-16 лет).

Важный и часто сложный дифференциальный диагноз — отличить манию у детей от СДВГ. Это усложняется вероятностью того, что, хотя биполярное расстройство и СДВГ могут представлять собой разные формы расстройств, существует значительная часть совпадающих симптомов (рис. 25.9).

Признаки и симптомы ранней биполярной мании

- Не проявляется как эпизод (более продолжительные)
- Смешанная мания наиболее типична при выраженной дисфории и раздражительности
- Эпизоды интенсивной ярости
- Жесткое оппозиционное поведение
- Сверхбыстрая смена циклов (крайняя эмоциональная лабильность)

Источник: [*Papolos, Papolos*, 2007].

Рис. 25.8

Симптоматические сходства СДВГ и мании у детей

- Раздражительность
- Невнимательность
- Гиперактивность
- Импульсивность
- Высокий уровень энергии
- Сдавленная речь
- Хронический и неэпизодический характер симптомов

Рис. 25.9

Возможные диагнозы сопутствующих заболеваний могут включать следующие аспекты.

- СДВГ и биполярное расстройство — это два разных диагноза, которые у некоторых детей являются коморбидными.
- У некоторых детей с подозрением на СДВГ симптомы могут быть предвестником биполярного расстройства (т.е. могут быть ранним проявлением расстройства). Примечание: у большинства детей с СДВГ не развивается биполярное расстройство, и у большинства пациентов с биполярным расстройством нет ранних симптомов, подобных СДВГ. Таким образом, это может быть подтип биполярного расстройства, который просто проявляется ранними признаками, похожими на СДВГ.
- Барони и коллеги [*Baroni*, et al., 2009], признавая, что существуют споры о клинических проявлениях и дифференциальном диагнозе между СДВГ и биполярным расстройством, проанализировали различные отчеты с целью получить дополнительную ясность в отношении этой диагностической дилеммы. Один из выводов состоит в том, что диагноз мании должен включать отчетливое изменение настроения наряду с когнитивными и поведенческими изменениями. Другими словами, симптомы СДВГ, такие как слабая концентрация внимания и возбуждение, не должны учитываться при постановке диагноза мании, если только эти симптомы не усиливаются по сравнению с исходным уровнем одновременно с изменением настроения.
- Биполярное расстройство, начавшееся в детстве, может быть связано с другими состояниями биполярного спектра, но представляет собой конкретный подтип расстройства настроения (т.е. в некоторой степени отличается от биполярных состояний, возникающих у взрослых).

Точный диагноз важен, поскольку неправильное лечение может ухудшить клиническое состояние (например, антидепрессанты могут вызвать ускорение циклов у пациентов с биполярным расстройством). На рис. 25.10 перечислены клинические особенности и другие факторы, которые помогают отличить СДВГ от биполярных расстройств.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Дифференциация биполярного расстройства и СДВГ

Симптомы, общие для биполярного расстройства, но очень редкие для СДВГ*, **

- Снижение потребности во сне без дневной усталости
- Интенсивные продолжительные приступы гнева (продолжительностью от 2 до 4 часов)
- Гиперсексуальность
- Скачки мыслей
- Болезненные кошмары**
- Психотические симптомы

В семейном анамнезе явное биполярное расстройство или одно или несколько из следующих признаков у кровных родственников:

- Суицид
- Серьезное злоупотребление алкоголем/наркотиками
- Многократные браки
- Открытие множества предприятий
- Гипертимия (форма хронической гипомании, характеризующаяся высокой энергией и продуктивностью, общительностью, импульсивным поведением и снижением потребности во сне)

* [*Geller, Craney*, et al., 2003]

** [*Popper*, 2004]

Рис. 25.10

Психофармакология биполярного расстройства

Выбор лечения будет зависеть от текущей клинической картины.

Большое депрессивное расстройство при подозрении на биполярное расстройство

- Поскольку антидепрессанты могут спровоцировать переключение или ускорение циклов, их следует избегать в качестве монотерапии.
- В первую очередь следует использовать нормотимики (глава 18), обладающие некоторым антидепрессивным действием, например литий, кветиапин, ламотриджин (для подростков) или комбинацию оланзапина и флуоксетина. Примечание:

ламотриджин является эффективным средством лечения биполярной депрессии, но из-за повышенного риска серьезного поражения кожи он не может быть препаратом первого выбора для детей в препубертатном периоде. При обязательном постепенном дозировании тяжелые высыпания у подростков возникают очень редко.

- Комбинации нормотимиков (например, лития и дивалпроекса).

Мания

- При очень сильном возбуждении можно назначить бензодиазепины или нейролептики второго поколения. Литиевым и противосудорожным нормотимикам часто требуется время от 7 до 14 дней, чтобы симптомы начали уменьшаться. Бензодиазепины и нейролептики второго поколения могут начать действовать через несколько часов.
- Сопоставление нормотимиков друг с другом не подтверждает, что какой-либо один из стабилизаторов настроения работает лучше (по крайней мере в групповых исследованиях). Таким образом, выбор лечения часто зависит от профиля побочных эффектов лекарства. В конечном итоге большинство детей с манией необходимо лечить двумя или более нормотимиками в комбинации для достижения хорошего результата [*Kowatch*, et al. 2000; *Emslie*, *Mayes*, 2001; *Geller*, *Biederman*, et al., 2003].
- К нормотимикам также могут быть добавлены нейролептики второго поколения (например, оланзапин).
- Несмотря на широкое применение, габапентин является неэффективной монотерапией при мании. Однако он может быть полезен в качестве дополнительного лекарственного средства, особенно для уменьшения тревожности.
- Было показано, что нейролептики второго поколения (атипичные) превосходят нормотимики при детской мании [*Geller*, et al., 2012]. Пациентов следует проверять на предмет побочных эффектов, особенно метаболического синдрома (увеличение веса, сахарный диабет II типа и гиперлипидемия).
- Нейролептик кветиапин одобрен FDA для лечения как мании, так и биполярной депрессии у взрослых, и недавно было

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

показано, что он эффективен при лечении биполярного расстройства с началом в детстве.

Коморбидные СДВГ и биполярное расстройство

- Начните лечение нормотимиками.
- После достижения стабильности можно постепенно добавлять стимуляторы.

Подробные сведения о побочных эффектах и взаимодействии лекарств в том, что часто является очень сложной полипрагмазией, выходят за рамки этой книги. Однако мы хотели бы выделить некоторые побочные эффекты и взаимодействия лекарств, которые могут быть особенно проблематичными для детей и подростков.

Литий

- Повышенная жажда, мочеиспускание и ночное недержание мочи.
- Увеличение веса (наблюдается у 30–40% пациентов).
- Сильные кожные высыпания.
- Тремор.
- Когнитивные нарушения.
- Седативный эффект.
- Требуются частые анализы крови, и маленькие дети могут их плохо переносить.

Противосудорожные препараты, стабилизирующие настроение

- Увеличение веса (особенно при приеме карбамазепина и дивалпроекса).
- Нарушения менструального цикла.
- Поликистоз яичников (при приеме дивалпроекса).
- Тремор.
- Седативный эффект.

Взаимодействие препаратов

- Будьте особенно внимательны к вероятности того, что карбамазепин и оксазепин могут снизить способность организма усваивать противозачаточные таблетки, что делает их неэффективными.

Биполярное расстройство с началом в детстве может быть более тяжелой версией расстройства. Раннее распознавание, точный диагноз, адекватное неотложное лечение и постоянное поддерживающее лечение необходимы не только для уменьшения сильных страданий, но и для предотвращения возникновения сенсибилизации к последующим эпизодам и попыток суицида (что является слишком частым исходом нелеченого или плохо леченого биполярного расстройства у молодых людей).

Тревожные расстройства

Тревожные расстройства — наиболее частые психические расстройства в детском возрасте, ими страдают от 5 до 18% детей [*Pine*, et al., 1998]. Они не только вызывают сильные эмоциональные страдания, но также часто могут заметно мешать успеваемости в учебе, развитию взаимоотношений со сверстниками, приобретению социальных навыков и взаимодействию с окружающими людьми в целом. Тревожные расстройства, возникающие в детстве и раннем подростковом возрасте, часто предвещают возможность психических расстройств в дальнейшем в течение жизни, и такие состояния часто сочетаются с другими психическими заболеваниями (особенно часто с биполярным расстройством и СДВГ).

Диагностические трудности

У большинства детей, испытывающих клинически значимую тревогу, причиной является ситуативный стресс (например, родители переживают развод, в семье присутствует домашнее насилие, дети становятся свидетелями ссор родителей, сексуального насилия или последствий злоупотребления одним из родителей алкоголем или другими наркотиками). В большинстве случаев эти типы тревожных реакций лучше всего поддаются психотерапевтическим интервенциям, медикаментозное лечение не требуется.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Другие тревожные расстройства, возникающие в детстве или раннем подростковом возрасте, включают следующее.

- Сложный темперамент: генетически обусловленный тип темперамента, которым обладают от 10 до 15% детей [*Kagan*, 1998] и который может приводить к следующим состояниям.
  - Робость и беспокойство в новых ситуациях.
  - Поведенческое торможение.
  - Постоянная настороженность.
  - Повышенное вегетативное возбуждение.
  - Клинически значимое тревожное расстройство в более позднем возрасте примерно у одной трети детей, рожденных с таким типом темперамента.
- Обсессивно-компульсивное расстройство: показатель распространенности в течение жизни составляет 2,5%, при этом 25% переживают первые эпизоды в возрасте до 14 лет [APA, 2013]. Симптомы у детей в основном такие же, как у взрослых с ОКР.
- Тревожное расстройство при сепарации: ежегодный уровень распространенности составляет 4% среди детей и 1,6% среди молодых подростков [APA, 2013]. Это проявляется в сильных переживаниях, когда ребенок или подросток находится вдали от дома, разлучен с родителями или другими важными для него людьми. Это часто также проявляется в виде избегания школы и соматических жалоб (например, боли в животе).
- Социофобия/социальное тревожное расстройство: годовые показатели распространенности среди детей и подростков составляют 7%, при этом большинство случаев заболевания начинается в среднем подростковом возрасте [APA, 2013]. Решающим фактором для детей является то, что эта форма тревоги почти всегда приводит к социальной изоляции, и, таким образом, дети упускают ряд важных переживаний, необходимых для развития социальных навыков. Одиночество, низкая самооценка, депрессия, употребление или злоупотребление психоактивными веществами — частые последствия нелеченой социофобии.
- Генерализованное тревожное расстройство: распространенность в течение жизни составляет 5%, но редко до подросткового возраста [APA, 2013]. Однако ретроспективные данные о родителях часто показывают, что до 50% тех, у кого развивается

генерализованное тревожное расстройство (ГТР), были тревожными и обеспокоенными детьми (но, вероятно, у них отсутствовали симптомы, достаточно серьезные, чтобы их можно было квалифицировать как полные критерии ГТР). Как и у взрослых, у детей ГТР характеризуется чрезмерной тревожностью.

- Посттравматическое стрессовое расстройство: показатели распространенности у детей и подростков точно не установлены. В дополнение к типичным симптомам ПТСР (см. главу 12) у маленьких детей часто наблюдаются следующие симптомы [APA, 2013].
  - Общие кошмары о монстрах или угрозах.
  - Тенденция изображать травму в повторяющихся игровых ситуациях.
  - Боли в животе и головные боли.
- Специфические фобии: большинство из них не являются серьезными и ограничены по времени. Однако важно отметить, что с клинически значимыми специфическими фобиями у 70% юных пациентов есть другое сопутствующее психическое расстройство, которое поначалу может быть не сразу очевидным [*Walkup*, 2002]. Таким образом, важно внимательно следить за коморбидной психопатологией.
- Паническое расстройство: очень редко встречается у детей и подростков. Как правило, паническое расстройство впервые проявляется у подростков старшего возраста. Если отдельные панические атаки наблюдаются у детей и подростков, важно узнать о возможных серьезных психологических факторах стресса.

Симптоматическое улучшение симптомов ОКР у людей, реагирующих на лечение, при терапии СИОЗС

Продолжительность лечения	Процент уменьшения симптомов
6–10 недель	25–30
18–24 недели	40–50
52 недели	>50

Источник: [*Walkup*, 2002; *Cook*, et al., 2001; *Thomsen*, *Ebbesen*, *Persson*, 2001].

Рис. 25.11

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Психофармакология тревожных расстройств

Исследования медикаментозного лечения тревожных расстройств у детей немногочисленны (за исключением лечения обсессивно-компульсивного расстройства). Таким образом, этот обзор ограничен (более подробные обзоры см. [*Coghill*, 2003]).

Обсессивно-компульсивное расстройство

- Ингибиторы обратного захвата серотонина являются стандартным лечением первого выбора (сертралин, флувоксамин и кломипрамин одобрены FDA для применения среди детей) [*Geller, Biederman*, et al., 2003; *March*, et al., 1998]. Метаанализ 12 исследований с участием в общей сложности 1044 респондентов выявил положительный, но умеренный эффект (0,46) при лечении СИОЗС и кломипрамином [*Geller, Biederman*, et al., 2003].
- Реакция на медикаментозное лечение постепенная, и можно ожидать, что улучшение наступит в течение первых 12 месяцев. Симптоматическое улучшение обычно выходит на плато примерно через год (рис. 25.11).
- Пациенты с устойчивым к лечению ОКР иногда реагируют на СИОЗС, усиленные низкими дозами кломипрамина (например, от 10 до 50 мг в сутки), литием или нейролептиками второго поколения (например, рисперидоном).

Тревожное расстройство при сепарации, социальное тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство

- Эти три расстройства могут быть связаны. Нередко у детей с тревогой при сепарации позже развивается социальная тревога и/или генерализованное тревожное расстройство.
- Если отказ от школы является частью существующей проблемы, часто может быть полезным кратковременное применение бензодиазепинов (антидепрессанты, обсуждаемые ниже, требуют применения в течение нескольких недель до начала уменьшения симптомов). Как правило, чем дольше дети избегают

школы, тем труднее им вернуться. Таким образом, бензодиазепины могут обеспечить почти немедленное облегчение и помочь ребенку быстро вернуться в школу. Параллельно назначают антидепрессанты, при этом уменьшение симптомов обычно происходит через 4–8 недель. Как только СИОЗС дают эффект, прием бензодиазепина можно постепенно прекратить.

- По-видимому, СИОЗС обладают очень сильным лечебным эффектом. В большом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [*Walkup*, et al., 2001] 128 детей в возрасте от 6 до 17 лет с тревожным расстройством при сепарации, социальным или генерализованным тревожным расстройством лечились флувоксамином из группы СИОЗС (в течение максимум 8 недель). Доза составляла 300 мг в сутки. У 76% участников из группы, принимающей флувоксамина, наблюдалось значительное улучшение с уровнем эффекта 1,1 (это считается впечатляющим ответом и одним из самых высоких значений воздействия препарата, выявленных при лечении любого детского психического расстройства). Другие СИОЗС необходимо подвергать систематическим исследованиям, но такое лечение в целом выглядит весьма многообещающе.

Посттравматическое стрессовое расстройство

- Хорошо контролируемые исследования в этой области фармакологического лечения детей отсутствуют. Обычно СИОЗС используются в качестве средства первого выбора и дают положительные результаты, аналогичные тем, что наблюдаются у взрослых [*Donnelly*, 2003; *Seedat*, et al., 2002]. Однако эти результаты основаны на отчетах о случаях и открытых исследованиях.

Специфические фобии

- Как отмечалось выше, если фобии тяжелые, всегда внимательно ищите сопутствующие заболевания. Большинство фобий можно лечить с помощью стандартной когнитивно-поведенческой терапии, основанной на экспозиции. При состояниях, требующих неотложной помощи (например, страх перед стоматологическими процедурами), можно использовать бензодиазепины (см. главу 12 для дополнительных базовых рекомендаций по лечению).

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Паническое расстройство

- Рекомендации изложены в главах 9, 17 и 19.

Различные расстройства

Психотические расстройства

Ранняя шизофрения встречается редко. Появляется все больше свидетельств того, что психотические симптомы у детей и подростков гораздо чаще связаны с расстройствами настроения. Таким образом, в подобных случаях эффективное медикаментозное лечение всегда должно включать использование антидепрессантов и/или нормотимиков. Однако психотические симптомы у молодых людей, независимо от конкретного диагноза, обычно лечат нейролептиками второго поколения. Традиционные нейролептики связаны со значительными побочными эффектами, включая позднюю дискинезию. Нейролептики нового поколения (оланзапин, арипипразол, рисперидон, кветиапин и другие; см. главу 19) переносятся намного лучше. Однако следует отметить, что увеличение веса и экстрапирамидные побочные эффекты (такие как дискинезия) чаще встречаются у детей и подростков, чем у взрослых. На сегодняшний день большинство исследований были открытыми (например, испытания рисперидона и оланзапина в лечении психоза у детей) и показали положительные результаты [*American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001]. Имеются также данные об использовании клозапина при лечении резистентных к лечению случаев; однако частые заборы крови и мониторинг агранулоцитоза плохо переносятся детьми, поэтому клозапин следует рассматривать как крайнюю меру [*Coghill*, 2003].

Расстройства аутистического спектра (аутизм и синдром Аспергера)

Не найдено лекарств, которые лечили бы основные симптомы этих нарушений развития. Однако часть связанных с ними симптомов-мишеней может поддаваться фармакологическим интервенциям (рис. 25.12). Некоторые препараты, включая фенфлурамин,

секретин, налтрексон, витамин B6 и кортикостероиды, могут оказаться эффективными, хотя и не были признаны таковыми в исследованиях перекрестной проверки.

Медикаментозное лечение симптомов-мишеней, связанных с расстройствами аутистического спектра

Симптомы	Препарат
Агрессия	Нейролептики второго поколения*, **, ***
Самоповреждение	Нейролептики второго поколения *, **, ***
Гиперактивность	Альфа-2-агонисты; стимуляторы ****
Повторяющееся и компульсивное поведение, ритуалы	СИОЗС, кломипрамин *****, ******
Асоциальное поведение	Окситоцин*******, баклофен или арбаклофен

* [*Hardan*, et al., 1996]
** [*Nicolson, Awad, Sloman*, 1998]
*** [*McCracken*, et al., 2002]
**** [*Quintana*, et al., 1995]
***** [*McDougle*, et al.,1996]
****** [*Coghill*, 2003]
******* [*Hollander*, et al., 2007; *Kosfeld*, et al., 2005; *Petrovic*, et al., 2008]

Рис. 25.12

Подтверждено, что гормон окситоцин эффективен при лечении расстройств аутистического спектра у участников испытаний. Необходимы дополнительные исследования, но, похоже, этот препарат способен справиться с этим очень трудно поддающимся лечению спектром расстройств.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

КРАТКАЯ СПРАВКА

Препараты для лечения детей и подростков (психостимуляторы)

Общее название	Фирменное название	Средняя суточная дозировка* (мг/день)	Побочные эффекты (обычно уменьшаются; могут потребовать внимания, если сохраняются)	Побочные эффекты, требующие немедленного внимания	Значительные лекарственные взаимодействия** (не все включено)
Амфетамин Смесь амфетамина Атомоксетин Дексметилфенидат Декстроамфетамин Лисдексамфетамин Метилфенидат ***	"Амфетамин" "Аддерал" "Страттера"**** "Фокалин" "Декседрин" "Вивансе" "Ритилин" "Концерта" "Метадейт"	5–70 5–40 40–100 5–40 5–40 30–70 5–50 5–54 5–50	■ Затуманенное зрение ■ Снижение аппетита ■ Проблемы со сном ■ Головокружение ■ Сухость во рту ■ Головная боль ■ Тошнота ■ Нервозность ■ Потеря веса	■ Волнение ■ Кровоподтеки или кровотечение ■ Спутанность сознания ■ Моча темного цвета ■ Возбуждение или мания ■ Чрезвычайная чувствительность глаз или кожи к солнечному свету ■ Быстрый или нерегулярный пульс ■ Усталость или слабость ■ Лихорадка или симптомы гриппа ■ Повышенное артериальное давление ■ Изменения настроения или поведения ■ Постоянная пульсирующая головная боль ■ Судороги ■ Одышка ■ Кожная сыпь или зуд ■ Боль во рту, деснах или горле ■ Пятнистое лиловое потемнение кожи ■ Отек лица ■ Тики ■ Рвота ■ Пожелтение кожи или глаз	■ Антикоагулянты (разжижители крови) ■ Противосудорожные препараты ■ Бета-адреноблокаторы ■ Кофеин ■ Дигоксин ■ Антидепрессанты ИМАО ■ Другие стимулирующие препараты (противоотечные, таблетки для похудения, некоторые лекарства от астмы) ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Лекарства для щитовидной железы ■ Трициклические антидепрессанты

Предупреждения/меры предосторожности

- Может быть противопоказан при беременности
- Нарушение функции печени или почек может потребовать корректировки дозировки или прекращения лечения
- Может вызвать манию/гипоманию
- Мониторинг роста/веса у детей
- Алкоголь/злоупотребление психоактивными веществами
- Мониторинг сердца по показаниям
- Повышенное внутриглазное давление
- Пониженный судорожный порог
- Синдром Туретта
- Гипертиреоз

*Для психостимуляторов существует множество вариантов препаратов, лекарственных форм и возможностей усилить действие.

**У каждого конкретного стимулятора есть способность взаимодействовать с перечисленными лекарствами.

***В последние годы многие фармацевтические компании выпустили метилфенидат других марок. Перечисленные используются наиболее часто.

****Атомоксетин ("Страттера") технически является антидепрессантом, а не стимулятором, но он одобрен FDA для лечения СДВГ.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Эпилог
Будущее психофармакологии

За последние 50 лет в психофармакологии произошло множество достижений, также были открыты новые методы лечения, которые постепенно привели к снижению эмоционального дистресса у миллионов людей, страдающих психическими расстройствами. Тем не менее в заключение мы хотим особо подчеркнуть важность человеческих взаимоотношений в лечении психических расстройств. В конце концов, одиночество, отчуждение, безнадежность и деморализация не должны лечиться химическими веществами, а, скорее, решаться на уровне человеческого контакта и понимания. Это то, что у психотерапевтов получается лучше всего. И в сотрудничестве с нашими коллегами-врачами мы можем по-настоящему изменить жизнь наших клиентов.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Приложение 1

Фармакокинетика

В этом приложении дается расширенное обсуждение фармакокинетики психотерапевтических препаратов, представленное в главе 4. Оно предназначено для терапевтов, проявляющих особый интерес к этой области, или для тех, кто активно поддерживает пациентов, принимающих лекарства.

Всасывание

Всасывание имеет большое значение не только как начальный этап фармакокинетического процесса, но и как определяющий фактор важнейшего клинического параметра, называемого биодоступностью, определяемого как количество лекарства, попадающее в системный кровоток [*Winter*, 1988]. Количество биодоступного лекарственного средства обычно выражается в процентах от введенной дозы. Медикаменты, вводимые непосредственно в вену (внутривенно), обладают почти 100%-ной биодоступностью, в то время как перорально вводимые препараты имеют различные модели биодоступности. Например, продемонстрированная пероральная биодоступность некоторых нейролептиков и трициклических антидепрессантов колеблется от 30 до 60% [*Hollister*, 1992]. Биодоступность может быть снижена в результате физиологического процесса, называемого *эффектом первого прохождения*, при котором значительное количество лекарства метаболизируется, прежде чем попасть в кровоток. Большинство трициклов подвергаются интенсивному метаболизму при первом прохождении, что обусловливает их относительно низкую биодоступность.

Психотерапевт может столкнуться с клиническими последствиями изменения биодоступности у дженериков. Биодоступность — это эталонный показатель для определения биоэквивалентности между фирменными продуктами и дженериками. Для многих

препараты-дженерики соответствуют стандартам биодоступности и могут служить более бюджетной альтернативой фирменным препаратам. Это может стать проблемой для пациентов с ограниченными финансовыми возможностями, которые часто просто прекращают принимать лекарства из-за больших затрат или принимают их реже, чем предписано, чтобы "сэкономить".

Однако абсолютную биоэквивалентность для всех дженериков гарантировать невозможно. Хотя активный ингредиент может быть количественно таким же, как в фирменном продукте, но возможны различия в производственном процессе или в физических свойствах конечного препарата, и это способно повлиять на скорость и степень всасывания лекарственного средства. С практической точки зрения пациент может испытывать измененную или неадекватную реакцию от дженерика. Хотя это случается нечасто, данный фактор следует учитывать, когда пациент атипично реагирует на лекарство, особенно на медикаменты с узким терапевтическим индексом, такие как противосудорожные средства и трициклические антидепрессанты. Психотропные препараты, дженерики которых зачастую неравнозначны фирменным продуктам, включают нортриптилин и карбамазепин. Посоветуйте пациентам, принимающим эти соединения, избегать частого перехода от фирменного продукта к препаратам-дженерикам и смены производителей.

Распределение

Распределение лекарства в организме — это двухэтапный процесс. В первую очередь препарат попадает в органы с большим притоком крови, такие как почки, печень, сердце и мозг. На втором этапе лекарство перемещается в области с менее обширным кровообращением, такие как мышечная и жировая ткань. В главе 4 эти области называются *резервуарами*, иногда их также именуют *отделами*. В конце концов, обычно в течение нескольких минут устанавливается равновесие. В этот момент процесс распределения лекарства завершается, и перенос препарата между резервуарами относительно стабилен. Когда, как и в случае с большинством лекарственных препаратов, равновесие достигается быстро, организм в целом рассматривается как единый отдел, а модель распределения упоминается как *модель единого отдела*. В этом случае предполагается, что лекарство

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

равномерно распределено по организму. Другими словами, концентрация препарата в сыворотке крови равна его концентрации в органах и тканях.

Однако некоторые психотропные препараты имеют "двухкомпонентное" распределение. В двухкомпонентной модели равновесие достигается медленнее из-за значительного перемещения вещества в мышечные и жировые клетки. Также распределение по телу неравномерно. В зависимости от физических или химических свойств лекарства, а также от физиологического состояния пациента, препарат может неравномерно распределяться между органами и резервуарами. В конечном итоге значительные концентрации лекарств могут накапливаться в глубоких резервуарах.

Из-за индивидуальных физиологических особенностей могут быть большие различия в подборе эффективной дозировки одного и того же лекарства для разных пациентов. Кроме того, когда прием лекарства прекращается (согласно терапевтическому плану или в результате несоблюдения режима лечения), полное выведение препарата не происходит немедленно или даже в пределах известных параметров периода полувыведения. Это частично объясняет, почему рецидив психоза может появиться у некомплаентного пациента с шизофренией не сразу и почему депрессивные симптомы снова появляются через несколько недель (или дней) после прекращения приема антидепрессантов (психотерапевт может помочь тем, что информирует пациента о потенциальных последствиях прекращения приема лекарств).

В плазме циркулируют различные белки, с которыми могут соединяться лекарства. Этот процесс называется *связыванием с белками* и представляет собой еще один резервуар. Только несвязанные или "свободные" молекулы лекарственного препарата способны пересекать клеточные мембраны и достигать возможного места воздействия; таким образом, связанное лекарство неактивно, тогда как несвязанное — активно. Большинство психотропных препаратов интенсивно связываются с белками сыворотки крови, обычно с альбумином. Результаты лабораторного мониторинга обычно показывают общую концентрацию, которая включает как связанные, так и несвязанные молекулы лекарства.

Путь введения тоже имеет отношение к всасыванию (а также к распределению и биодоступности), поскольку различные формы введения могут определять различные уровни и темпы, с которыми

лекарство достигает кровотока. Пути введения можно разделить на две категории: энтеральные (с участием желудочно-кишечного тракта) и парентеральные (в обход желудочно-кишечного тракта). Энтеральные пути введения включают пероральный и ректальный. Парентеральные способы — это инъекции (внутримышечные и внутривенные), ингаляционные, трансдермальные методы введения и через слизистые оболочки. Преимущество парентерального введения лекарства по сравнению с пероральным состоит в том, что молекулы обычно не подвергаются метаболизму первого прохождения. Это помогает точнее спрогнозировать, сколько лекарства попадет в кровоток.

Метаболизм

Метаболизм (биотрансформация) большинства лекарств в основном происходит под действием ферментов, вырабатываемых преимущественно в печени. Метаболические ферменты также присутствуют в желудочно-кишечном тракте (в бактериях и тканях кишечника), почках, легких и плаценте. Метаболическая система, состоящая из более чем 30 родственных ферментов, называется *оксидазой смешанного назначения* (ОСН) или *системой цитохрома P450*. Эти ферменты представляют собой железосодержащие белки, расположенные в эндоплазматическом ретикулуме, которые служат посредником в процессе переноса электронов и протонов во время метаболизма препаратов. Предполагаемый результат метаболизма лекарства — преобразование исходного соединения в соединение, которое легче выводится почками. В общем это означает преобразование медикаментов, которые более растворимы в липидах, в более растворимые в воде. Наиболее распространенные ферменты, участвующие в метаболизме лекарств, известны под следующими обозначениями: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Большинство лекарственных препаратов и природных соединений метаболизируются изоферментом CYP3A4 как в печени, так и в желудочно-кишечном тракте [*Benet*, *Kroetz*, *Sheiner*, 1996; *Michalets*, 1998].

Метаболизм лекарств происходит в результате серии химических реакций, которые классифицируются как стадия I и стадия II. Конкретными типами реакций стадии I являются окисление, восстановление и гидролиз. Окисление — самый важный тип реакции

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

стадии I. Реакции стадии I также называют несинтетическими, потому что исходная молекула подвергается деградации из-за потери электронов. Кислород служит акцептором электронов. Реакции стадии I могут давать молекулы, которые существенно не отличаются от исходных, и обычно они обладают фармакологической активностью. Во время этого окислительного процесса могут образовываться высокоактивные или даже токсичные свободнорадикальные соединения.

Реакции стадии II включают связывание или конъюгацию молекулы лекарственного средства с другими соединениями, такими как аминокислоты. Эти реакции также известны как синтетические реакции. Продукты реакции стадии II часто значительно отличаются от исходных и обычно неактивны. Многие препараты метаболизируются последовательно, сначала в стадии I, а затем в стадии II. Некоторые препараты метаболизируются только в одной из стадий.

Не все реакции биотрансформации создают конечные, дезактивированные, нетоксичные соединения. Могут создаваться заметно реактивные, токсичные соединения, и они образуются со многими обычно используемыми лекарствами. Примерами являются гепатотоксичность обычного болеутоляющего ацетаминофена и нестероидных противовоспалительных средств, таких как ибупрофен или изониазид, которые используются для лечения туберкулеза.

Побочные продукты метаболизма называются *метаболитами*. По сравнению с исходным лекарством, часто называемым *исходным соединением*, метаболиты могут быть более активными, менее активными или неактивными. Как обсуждалось в главе 4, метаболиты могут обладать активностью, аналогичной исходному лекарству. Эти активные метаболиты могут способствовать желаемому воздействию лекарства. Метаболиты также могут демонстрировать свойства, отличные от свойств исходного препарата. Примером может служить значительно более длительный период полувыведения, который имеют метаболиты некоторых бензодиазепинов по сравнению с исходными соединениями, что потенциально может привести к накоплению лекарственного средства.

Метаболические лекарственные взаимодействия

Количество и активность этих ферментов могут изменяться, особенно при одновременном приеме нескольких медикаментов. Значительные лекарственные взаимодействия возникают в результате нарушения обмена веществ, вызванного приемом нескольких препаратов. Тот факт, что конкретные ферменты, участвующие в метаболизме многих лекарств, не были идентифицированы, усложняет оценку и управление метаболическими взаимодействиями лекарств. Двумя механизмами изменения активности фермента являются индукция фермента и ингибирование фермента.

Индукция происходит при увеличении активности и количества фермента. Результатом обычно является снижение концентрации целевого лекарственного средства в сыворотке за счет преципитирующего препарата. Еще одно последствие индукции ферментов — повышенное образование токсичных метаболитов. Индукция ферментов может быть результатом приема лекарств, таких как карбамазепин ("Тегретол"), или курения. Индукция ферментов обычно происходит постепенно, как вначале, так и по мере растворения. Для выработки новых ферментов и достижения максимального эффекта требуется период в 2-3 недели. Разложение и устранение повышенного количества ферментов требует аналогичного, если не более длительного периода времени.

Ингибирование происходит при снижении производства или активности ферментов. Последнее обычно вторично по отношению к конкуренции ферментов в месте связывания. Это приводит к увеличению концентрации целевого лекарственного средства в сыворотке крови. Такое увеличение может быть резким и, в зависимости от применяемых медикаментов, привести к серьезным побочным эффектам и/или токсичности. Ингибирование ферментов может быть результатом приема лекарств, таких как циметидин ("Тагамет"), или болезненного состояния, например цирроза печени или гепатита. Ингибирование ферментов может быть быстрым и происходить в течение нескольких часов.

Прогнозирование, распознавание и лечение лекарственных взаимодействий представляют собой серьезные проблемы при применении лекарств, в том числе психотропных. Взаимодействие между

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

препаратами может привести к ряду последствий — от токсичности до потери желаемого эффекта. Лекарственные взаимодействия, вызывающие изменение метаболизма, являются наиболее распространенными, наиболее широко изученными и представляют наибольший потенциал развития нежелательных эффектов при приеме медикаментов. Например, в последнее время тщательно изучалось лекарственное взаимодействие СИОЗС и новых антидепрессантов смешанного действия. Эти антидепрессанты обладают потенциально рискованной способностью ингибировать несколько ключевых ферментов цитохрома P450.

Еще одна область, имеющая отношение к психиатрической практике, — это взаимодействие алкоголя с лекарственными препаратами, что создает уникальные проблемы. При злоупотреблении алкоголь блокирует метаболическое окисление и, как таковой, работает в качестве ингибитора ферментов. И, наоборот, при хроническом употреблении алкоголя происходит индукция ферментов. Кроме того, назначающие препараты специалисты должны учитывать физиологические изменения, связанные с хроническим употреблением алкоголя, такие как циррозное поражение печени, которое снижает способность печени к метаболизму лекарств, или снижение сывороточного альбумина, что приводит к доступности большего количества "свободных" или активных веществ.

В этой книге рассматриваются основные лекарственные взаимодействия. Однако важно отметить, что в этой области исследований есть реальные ограничения. Присущие исследованиям и интерпретации результатов проблемы подробно описаны в работе Гринблатта [*Greenblatt*, et al., 1998] и резюмируется ниже.

- Сложность идентификации конкретных ферментов цитохрома P450 из-за ограничений моделей in vitro.
- Сложности, связанные с разработкой и проведением фармакокинетических исследований in vivo.
- Большая индивидуальная вариабельность способности к метаболизму ферментов.
- Оценка достоверности представленной информации.

Изучение лекарственных взаимодействий, особенно тех, которые связаны с метаболизмом, — очень сложная, быстро развивающаяся область. Специалистам, выписывающим рецепты, очень

сложно прийти к четкому пониманию клинических последствий. Публикуемую информацию следует оценивать критически, особенно если она носит явно рекламный характер. Есть несколько надежных первичных ресурсов по взаимодействию между лекарственными средствами, с которыми врачи и фармацевты регулярно консультируются.

Терапевтический индекс

Важнейшим фармакокинетическим параметром, определяющим безопасное и эффективное использование лекарств, является *терапевтический индекс*. Этот параметр устанавливает количественное сравнение между эффективной концентрацией лекарственного средства и его токсической концентрацией. Чем ближе эти измерения, тем уже индекс и, следовательно, тем тщательнее следует соблюдать осторожность при назначении лекарств. Литий и противосудорожные препараты, например, имеют узкие терапевтические индексы.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Приложение 2

Фармакотерапия в особых популяциях

Беременные женщины

Одна из самых сложных дилемм, с которыми сталкиваются врачи, — это лечение пациентки с психическим расстройством, уже беременной или планирующей беременность. Хотя психотерапевтам не нужно будет принимать окончательные решения о назначении лекарств, они, несомненно, продолжат оказывать помощь пациентке. Представленная здесь информация обобщает общие рекомендации по применению психотропных препаратов во время беременности и кормления грудью[1].

Важно помнить, что точные данные в этой области крайне неполны. Очевидно, экспериментальные исследования ограничены этическими соображениями. Исследования на животных обширны, но нельзя предполагать, что их результаты обязательно применимы к людям. А для редко назначаемых лекарств доступные данные наблюдений в некоторых случаях настолько ограничены, что делать выводы невозможно. Тем не менее для некоторых пациенток риск отказа от лечения, особенно при наличии психоза, мании и тяжелой депрессии, явно перевешивает потенциальную опасность для матери и ребенка.

---

[1]Для этого приложения была собрана информация из различных источников [American Society of Health Systems Pharmacists, 2016; Facts and Comparisons, 2016; Drug Information for the Health Care Professional (USP-DI Drug Information for the Health Care Professional), 2007; *Brown, Bryant*, 1992; *Ereshefsky, Richards*, 1992; *Jann*, 1992; *Jinks, Fuerst*, 1992; *Meyer*, 1992; *Rubin*, 1992; *Snodgrass*, 1992; *Vestal, Montamat, Nielson*, 1992; *Briggs*, 2008].

Факторы риска, связанные с приемом лекарств во время беременности

- Тератогенез (порок развития плода или его органов).
- Воздействие препарата на растущий и развивающийся плод.
- Влияние лекарств на роды и родоразрешение.
- Остаточное воздействие препарата на новорожденного (неонатальное).
- Поведенческий тератогенез (долгосрочные последствия для ребенка в результате воздействия лекарств в утробе матери).
- Изменения действия лекарств, вызванные беременностью.
- Воздействие лекарств на младенца, находящегося на грудном вскармливании.

Пожалуй, наибольшее беспокойство вызывает возможность тератогенеза, причем наибольший риск возникает в период формирования органов (органогенез), который обычно происходит в первом триместре. Максимальный отказ от приема лекарств в это время может снизить риск порока развития плода. Однако, поскольку большинство препаратов, за очень немногими исключениями, проникают через плаценту, воздействие медикаментов на плод будет продолжаться на протяжении всей беременности. После первого триместра проблемы безопасности связаны с воздействием на рост и физиологию плода, немедленным и долгосрочным воздействием на ребенка и воздействием при грудном вскармливании. На рис. П2.1 представлены рекомендации по применению психотропных препаратов во время беременности и кормления грудью.

Пожилые пациенты

В современном обществе растет количество пожилых людей, определяемых как люди в возрасте 65 и старше. В настоящее время пожилые люди составляют почти 20% населения. Следовательно, психотерапевты сталкиваются с дилеммами диагностики и лечения, характерными для этой популяции. Здесь представлены модели и риски применения лекарств среди пожилых людей (рис. П2.2), а также возрастные факторы, способствующие возникновению неблагоприятных эффектов (рис. П2.3). Также обсуждаются рекомендуемые корректировки для применения психотропных средств для пожилых пациентов.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Рекомендации по применению психотропных препаратов при беременности и кормлении грудью

Антидепрессанты

- СИОЗС и большинство ТЦА не связаны с тератогенезом, хотя обширных исследований на людях не проводилось. Испытания на животных некоторых препаратов указывают на возможные побочные эффекты. Из изученных СИОЗС те, которые представляют определенный риск врожденных дефектов, включают пароксетин и, возможно, флуоксетин.
- ИМАО, эсциталопрам, дулоксетин, вилазодон, атомоксетин, вортиоксетин, левомилнаципран, венлафаксин, десвенлафаксин и миртазапин не были должным образом протестированы на людях, их безопасность во время беременности точно не установлена на момент публикации этой книги.
- У бупропиона при исследованиях на животных не выявлено побочных эффектов.
- Эти препараты присутствуют в грудном молоке.
- Воздействие на новорожденных, подвергшихся воздействию ТЦА и ИОЗСН, может включать угнетение ЦНС и задержку мочи.
- Есть не доказанные точно данные о частоте выкидышей.
- Воздействие на новорожденных, подвергшихся воздействию СИОЗС и СИОЗСН, может включать угнетение ЦНС или серотониновый синдром. Имеются сообщения о тяжелых эффектах у новорожденных, подвергавшихся воздействию СИОЗС или СИОЗСН в течение третьего триместра, что потребовало госпитализации и поддержки аппарата искусственного дыхания.

Литий

- Установлен тератогенез. Воздействие в первом триместре сильно влияет на развитие аномалий в сердце плода.
- Для выявления воздействия лития на плод в первом триместре рассмотрите возможность ультразвукового исследования сердца для выявления наличия или отсутствия пороков развития.
- Если литий необходим после первого триместра, нужно скорректировать дозу из-за изменений функции почек, вызванных беременностью.
- Также требуется частый лабораторный мониторинг.
- Снижение дозы лития необходимо за несколько недель до родов.
- Неонатальные эффекты включают нарушения дыхания, ЭКГ и отклонения сердечного ритма, а также почечную недостаточность.
- Карбамазепин, клоназепам и нейролептики первого поколения являются возможными альтернативами литию.
- Выявлены значительные концентрации в грудном молоке. Может вызвать снижение мышечного тонуса, цианоз, апатичность у младенца. Кормление грудью противопоказано.

Рис. П2.1

Рекомендации по применению психотропных препаратов при беременности и кормлении грудью

Нейролептики

- Препараты с высокой активностью могут быть предпочтительнее аналогов с низкой активностью.
- Нужно вводить минимально возможную эффективную дозу.
- Возможные кратковременные нарушения двигательной активности новорожденных.
- Возможная альтернатива литию при мании.
- Присутствует в грудном молоке.

Противосудорожные препараты

- Карбамазепин — вероятный тератоген (вызывает дефекты нервной трубки).
- Вальпроевая кислота — признанный тератоген (вызывает дефекты нервной трубки).
- Ламотриджин также связан с дефектами нервной трубки.
- Карбамазапин и вальпроевая кислота содержатся в грудном молоке.

Бензодиазепины

- Некоторые бензодиазепины доказанно провоцируют патологии плода.
- Стоит избегать использования в первом триместре. Возможно, потребуется уменьшить дозу.
- Если точно необходимы бензодиазепины, стоит перейти на клоназепам.
- Если требуется продолжение приема лекарств, стоит перейти на трициклический антидепрессант при паническом расстройстве.
- Возможны угнетение ЦНС у новорожденных, накопление препаратов и синдром отмены.
- Выводится с грудным молоком. Вызывает сонливость, неспособность нормально развиваться у младенца.

Источники: [American Society of Health Systems Pharmacists, 2008; Facts and Comparisons, 2008; Drug Information for the Health Care Professional USP DI, 2007; *Cohen, Heller, Rosenbaum*, 1989; *Briggs*, 1992; *Rubin*, 1992; *Briggs*, 1992, 2008].

Рис. П2.1 *(окончание)*

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Применение лекарств и риски у пожилых пациентов

- Порядка 30% всех рецептурных препаратов принимают люди старше 65 лет.
- Около 70% пожилых людей занимаются самолечением, используя безрецептурные продукты, без консультации с врачом или фармацевтом.
- До 50% случайных смертей, связанных с лекарствами, происходят у пожилых пациентов.
- Нежелательные реакции на лекарства возникают в 2 раза чаще у пожилых пациентов, чем в других группах.
- Обычными побочными эффектами, связанными с приемом лекарств, являются переломы бедра, когнитивные нарушения и нейролептический паркинсонизм.

Рис. П2.2

Факторы, способствующие развитию побочных реакций на лекарства у пожилых людей

- Побочные реакции на лекарства пропорциональны количеству принимаемых медикаментов.
- Пациенты пожилого возраста часто имеют несколько врачей, назначающих лекарства, без ведения единой истории болезни.

Факторы, связанные с возрастом, увеличивают вероятность возникновения следующих побочных эффектов.

- Нарушение функции органов, особенно снижение метаболизма печени, что приводит к повышению концентрации лекарств и усилению побочных эффектов.
- Множественные болезненные состояния.
- Повышенная терапевтическая реакция на лекарства.
- Повышенная чувствительность к побочным эффектам.

Несоблюдение режима приема лекарств у пожилых людей — обычное явление (обычно недостаточная дозировка) из-за:

- сложных схем приема лекарств;
- нарушений слуха и зрения;
- когнитивного дефицита и дефицита памяти;
- упаковок с защитой от детей;
- стоимости.

Рис. П2.3

Назначение психотропных препаратов людям, получающим также многочисленные поддерживающие медикаменты для лечения других заболеваний, по сути своей сложно. Однако мы представляем следующие общие рекомендации по снижению риска для этой группы.

Определите диагноз и выявите симптомы

Нейролептики первого поколения часто назначают пожилым пациентам, особенно в учреждениях длительного ухода. Однако эти препараты могут не назначаться при психотических симптомах, а могут быть предназначены только для контроля возбуждения и тревоги. Альтернативой нейролептикам первого поколения и бензодиазепинам является буспирон ("Буспар").

Получите полную историю приема лекарств

Пожилые люди подвержены более высокому риску развития психических симптомов, вызванных приемом других лекарств, таких как депрессия, вторичная по отношению к сердечно-сосудистым препаратам, или бред и спутанность сознания, вторичные по отношению к лекарствам, воздействующим на ЦНС. Часто в результате назначается еще одно лекарство, но при этом не устанавливается реальная причина симптомов (препарат). Кроме того, у пожилых людей часто наблюдаются дополнительные эффекты от лекарств. Например, важно оценить общее количество антихолинергических препаратов перед добавлением еще одного, поскольку такие пациенты особенно склонны к "холинолитическому бреду". Наконец, прием нескольких медикаментов (например, гипотензивных и диуретических) может увеличить вероятность головокружения и падений, связанных с психотропными эффектами.

Изучите связанную с возрастом фармакологию

Некоторые бензодиазепины, такие как диазепам ("Валиум"), хлордиазепоксид ("Либриум") и флуразепам ("Далман"), накапливаются

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

в большей степени, чем другие. Более безопасными бензодиазепинами считаются оксазепам ("Серакс"), лоразепам ("Ативан") и темазепам ("Ресторил"). Кроме того, пожилые люди в целом чаще подвержены передозировке бензодиазепинов.

Наиболее предсказуемое возрастное изменение реакции на лекарства является результатом нормального снижения функции почек по причине старения. Это явление, вероятно, способствует наибольшему количеству побочных реакций на лекарства у пожилых людей [*Jinks, Fuerst*, 1992]. Поэтому безопасное использование лития становится особенно трудным. Обязательны частый мониторинг концентрации препарата в сыворотке и оценка функции почек.

С возрастом часто возникают изменения центральной нервной системы, включая снижение мозгового кровотока, снижение холинергической функции, повышение активности моноаминоксидазы и некоторую атрофию головного мозга. Результатом этих изменений может быть появление поведенческих изменений у пожилых людей и непредсказуемая реакция на лекарства. Поэтому рекомендуется избегать частой смены препаратов и не экспериментировать с медикаментами у пожилых людей.

Установите дозировку

Все психотропные средства, назначаемые пожилым пациентам, следует начинать с малых доз и медленно титровать. Кроме того, поддерживающие дозы иногда могут быть на 30–50% ниже, чем у более молодых пациентов. У стареющего человека может наблюдаться повышенная чувствительность рецепторов или органов к лекарствам, а также возрастное снижение альбумина, в результате чего доступно больше свободных (активных) веществ.

В целом следует постоянно уделять внимание сокращению общего количества лекарств, устранению дублирующих соединений и упрощению режима дозировки. Кроме того, четко проинформируйте пациента и членов его семьи, когда планируете прекращение приема лекарств.

Применяйте терапевтический мониторинг

Широко используйте возможности лабораторного мониторинга.

Распознавайте побочные эффекты и быстро реагируйте на них

Психические побочные эффекты, которые более выражены у пожилых людей, включают седативный эффект, антихолинергические реакции, экстрапирамидные симптомы, бред, постуральную гипотензию, кардиотоксичность и когнитивные нарушения. Запор — обычное явление, которое особенно беспокоит пожилых людей. Поэтому добавляйте антихолинергические агенты с осторожностью и рекомендуйте дополнительное лечение во время назначения, чтобы предотвратить потенциально серьезные желудочно-кишечные эффекты.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Приложение 3

Взаимодействие психотропных препаратов

Данное приложение представляет собой краткое справочное руководство по частым и значимым лекарственным взаимодействиям между психотропными препаратами[1]. Эти таблицы не являются полными. Эффекты взаимодействия могут отличаться у разных людей. В некоторых случаях пациент может испытывать полный спектр симптомов, представленных здесь, в то время как другие могут демонстрировать только один или два симптома из диапазона возможных эффектов.

Также обратите внимание, что возможность взаимодействия между лекарствами не исключает их одновременного использования. Некоторые комбинации обычно без проблем назначаются многим пациентам (например, литий и нейролептики), тогда как другие противопоказаны из-за тяжести взаимодействия (например, ИМАО и СИОЗС). *Однако всякий раз, когда одновременно назначаются несколько психотропных препаратов, необходимо учитывать дополнительный потенциал подавления центральной нервной системы и антихолинергических эффектов.*

---

[1]Для этого приложения была собрана информация из различных источников: [American Society of Health Systems Pharmacists, 2012; Facts and Comparisons, 2012; Drug Information for the Health Care Professional, 2007; *Hansten, Horn*, 2009].

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на ТЦА	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Трициклические антидепрессанты (ТЦА)	**Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), при которых противопоказаны ТЦА, включают:** ■ **антидепрессанты ИМАО**, фенелзин, изокарбоксазид и транилципромин ■ другие препараты со свойствами ИМАО, такие как селегилин, изониазид и линезолид	↑		Тяжелая реакция, вызывающая возбуждение, опасно высокое кровяное давление, высокую температуру тела, манию, судороги, кому или смерть
	■ Антиаритмические препараты ■ Бупропион ■ Циметидин ■ Антидепрессанты СИОЗС	↑		Повышение концентрации, усиление воздействия, усиление побочных эффектов или токсичность ТЦА
	■ Амфетамины ■ Лекарства, применяемые во время операции	↑	↑	Повышенное кровяное давление, учащенное или нерегулярное сердцебиение, очень высокая температура
	Гормоны щитовидной железы	↑	↑	Повышенная или нерегулярная частота сердечных сокращений, стимуляция или возбуждение

Рис. П3. 1. Циклические антидепрессанты

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на ТЦА	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Трициклические антидепрессанты (ТЦА)	Хинолоны		↑	Повышенный риск серьезных, опасных для жизни сердечных аритмий
	Карбамазепин	↓	↑	■ Сниженные уровни ТЦА, уменьшенный ответ на ТЦА ■ Повышенная концентрация, усиление воздействия, усиление побочных эффектов или токсичность карбамазепина
	Антикоагулянты (разжижители крови)		↑	Повышенный антикоагулянтный эффект, вызывающий чрезмерное кровотечение или кровоподтеки
	Клонидин		↓	Снижение антигипертензивного действия клонидина, что приводит к повышению артериального давления
	Нейролептики		↑	Усиление неврологических побочных эффектов

Рис. П3.1. Циклические антидепрессанты *(окончание)*

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) *Предполагается, что определенные взаимодействия с СИОЗС происходят со всеми лекарствами этой категории. Например, следует избегать приема всех СИОЗС вместе с ИМАО. Однако взаимодействия, связанные с метаболическими механизмами, например, с противосудорожными средствами, могут с большей вероятностью возникать с одним СИОЗС, чем с другим. Не все СИОЗС метаболизируются одинаково. Сходства и различия между антидепрессантами СИОЗС и всеми взаимодействующими лекарствами выходят за рамки этого приложения.*	**Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), при которых противопоказаны ТЦА, включают:** ■ **антидепрессанты ИМАО,** фенелзин, изокарбоксазид и транилципромин ■ другие препараты со свойствами ИМАО, такие как селегилин, изониазид и линезолид	↑		Тяжелый серотонинергический синдром, вызывающий опасно высокое кровяное давление, высокую температура тела, тремор, ригидность мышц, судороги, кому или смерть

Рис. П3.2. СИОЗС

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	■ Продукты, содержащие L-триптофан ■ Прекурсоры серотонина и серотонин ■ агонисты включают широкий спектр препаратов: ■ "триптаны", используемые для лечения мигрени и головные боли ■ трамадол ■ зверобой ■ буспирон ■ Диетические таблетки	↑		Тяжелая реакция, вызывающая головную боль, тошноту, потоотделение, возбуждение, опасно высокое кровяное давление, высокую температуру тела, судороги или **смерть** (серотонинергический синдром)
	Амфетамины	↑	↓	Повышенное кровяное давление, учащенное или нерегулярное сердцебиение, очень высокая температура
	Противосудорожные средства	↑	↑↓	■ Снижение уровней СИОЗС, снижение ответа на СИОЗС ■ Различное влияние на уровень противосудорожных средств в зависимости от комбинации препаратов

Рис. П3.2. СИОЗС *(продолжение)*

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	Бета-блокаторы		↑	Усиление действия бета-блокаторов, в результате чего снижается артериальное давление и частота сердечных сокращений
	Нейролептики		↑	■ Усиление неврологических побочных эффектов ■ Повышение уровня нейролептиков ■ СИОЗС противопоказаны вместе с тиоридазином из-за риска возникновения опасных для жизни сердечных аритмий
	Антидепрессанты ТЦА		↑	Повышение концентрации (может быть значительным), усиленный ответ, усиление побочных эффектов или токсичность ТЦА
	Бензодиазепины		↑	Повышение концентрации бензодиазепинов уровни, усиленный ответ на бензодиазепины, усиление побочных эффектов или токсичность бензодиазепинов

***Рис. П3.2. СИОЗС** (продолжение)*

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	Ингибиторы протеазы ВИЧ		↑	Повышенный уровень ингибиторов протеазы ВИЧ, усиление серотонинергических эффектов
	Литий		↑↓	Повышение или понижение концентрации лития, усиление серотонинергических эффектов, нейротоксичность, спутанность сознания, головокружение, ригидность, тремор в мышцах, нарушение координации движений
	■ Антиаритмические препараты ■ Неседативные антигистаминные препараты		↑	Кардиотоксичность, аритмии
	■ Антикоагулянты ■ Аспирин ■ НПВС		↑	Повышенный антикоагулянтный эффект, вызывающий чрезмерное кровотечение или кровоподтеки

Рис. П3.2. СИОЗС *(окончание)*

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)	Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), при которых противопоказаны СИОЗСН, включают: ■ антидепрессанты ИМАО, фенелзин, изокарбоксазид и транилципромин ■ другие препараты со свойствами ИМАО, такие как селегилин, изониазид и линезолид	↑		Тяжелый серотонинергический синдром, вызывающий опасно высокое кровяное давление, высокую температура тела, тремор, ригидность мышц, судороги, кому или смерть
	■ Продукты, содержащие L-триптофан. ■ Прекурсоры серотонина и серотонин агонисты включают широкий спектр препаратов: ■ "триптаны", используемые для лечения мигрени и головные боли ■ трамадол ■ зверобой ■ буспирон ■ Диетические таблетки	↑		Тяжелая реакция, вызывающая головную боль, тошноту, потоотделение, возбуждение, опасно высокое кровяное давление, высокую температуру тела, судороги или смерть (серотонинергический синдром)

Рис. П3.3 СИОЗСН

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)	■ Циметидин ■ Антиаритмические средства ■ Хинолоны	↑		Повышение концентрации, усиление воздействия, усиление побочных эффектов или токсичность СИОЗНС
	Нейролептики		↑	■ Усиление неврологических побочных эффектов ■ Повышенный уровень нейролептиков ■ СИОЗСН противопоказаны при приеме с тиоридазином из-за риска угрожающих жизни сердечных аритмий
	Антидепрессанты ТЦА		↑	Повышение концентрации (может быть значительным), усиленный ответ, усиление побочных эффектов или токсичность ТЦА
	Литий		↑	Повышенные серотонинергические эффекты, нейротоксичность, спутанность сознания, головокружение, тремор, ригидность мышц, нарушение координации движений
	Антикоагулянты		↑	Повышенный антикоагулянтный эффект, вызывающий чрезмерное кровотечение или кровоподтеки

Рис. П3.3 СИОЗСН *(окончание)*

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Бупропион ("Веллбутрин")	**Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), при которых противопоказан бупропион, включают:** ■ **антидепрессанты ИМАО,** фенелзин, изокарбоксазид и транилципромин ■ другие препараты со свойствами ИМАО, например, как селегилин, изониазид и линезолид	↑		Тяжелый серотонинергический синдром, вызывающий опасно высокое кровяное давление, высокую температура тела, тремор, ригидность мышц, судороги, кому или **смерть**
	■ Лекарства, снижающие судорожный порог ■ Изменения в лекарственной терапии, которые могут снижать судорожный порог (например, резкая отмена бензодиазепинов)	↑	↑	Судороги

Рис. П3.4. Различные антидепрессанты

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Бупропион ("Веллбутрин")	■ Ингибиторы протеазы ВИЧ ■ Дублирующие продукты бупропиона (например, ■ "Зибан" для отказа от курения)	↑		Повышение концентрации бупропиона, повышенный ответ, риск токсичности
	Леводопа	↑		Возбудимость, возбужденное состояние, тремор, тошнота, рвота
	Карбамазепин	↓		Повышение концентрации бупропиона, повышенный ответ
	■ Антиаритмические препараты ■ Нейролептики ■ Бета-блокаторы ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Антидепрессанты ТЦА		↑	Бупропион подавляет метаболизм перечисленных лекарств, что приводит к повышению концентрации взаимодействующих препаратов, повышенному ответу и риску токсичности. Может потребоваться снижение дозировки

Рис. П3.4. Различные антидепрессанты *(продолжение)*

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)	Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) противопоказаны с: ■ противодиабетическими средствами; ■ бупропионом; ■ буспироном ("Буспаром"); ■ карбамазепином; ■ циклическими антидепрессантами; ■ декстрометорфаном — содержится в сиропах и пастилках от кашля, отпускаемых по рецепту и без рецепта; ■ лекарствами, применяемыми во время операции; ■ эфедрином, псевдоэфедрином — содержится в рецептурных и безрецептурных лекарствах от кашля, простуды или астмы; ■ леводопой; ■ L-триптофаном; ■ меперидином ("Демерол"); ■ другими препаратами со свойствами ИМАО, такими как селегилин, изониазид, линезолид и триптаны; ■ фенилэфрином, фенилпропаноламином — содержится в рецептурных и безрецептурных лекарствах от кашля, простуды или астмы; ■ антидепрессантами СИОЗС; ■ стимуляторами	Тяжелая реакция, вызывающая возбуждение, опасно высокое кровяное давление, высокую температуру тела, манию, судороги, кому или **смерть** ИМАО могут отрицательно взаимодействовать с многочисленными лекарствами. Эти взаимодействия возможны на срок до 2 недель даже после прекращения приема ИМАО. Перед началом приема ИМАО может потребоваться период вымывания продолжительностью до 5 недель после прекращения приема некоторых взаимодействующих лекарств См. главу 16 для обсуждения взаимодействия ИМАО с едой и диетических ограничений

Рис. П3.4. Различные антидепрессанты *(продолжение)*

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Миртазапин ("Ремерон") **(Примечание: данные о лекарственном взаимодействии миртазапина ограничены)**	**Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), при которых противопоказан бупропион, включают:** ■ **антидепрессанты ИМАО,** фенелзин, изокарбоксазид и транилципромин; ■ другие препараты со свойствами ИМАО, например, как селегилин, изониазид и линезолид	↑		Тяжелый серотонинергический синдром, вызывающий опасно высокое кровяное давление, высокую температура тела, тремор, ригидность мышц, судороги, кому или **смерть**

Рис. П3.4. Различные антидепрессанты *(окончание)*

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Нейролептики первого поколения (НПП)	■ Ингибиторы протеазы ВИЧ ■ Антидепрессанты СИОЗС	↑		Повышение концентрации, усиление воздействия, усиление побочных эффектов или токсичность НПП
	Бета-блокаторы	↑	↑	■ Повышенный эффект бета-блокатора. ■ Тиоридазин противопоказан к применению некоторых бета-блокаторов из-за риска возникновения опасных для жизни сердечных аритмий
	Противосудорожные средства	↓	↓	■ Нейролептик может снизить судорожный порог, что требует увеличения дозировки противосудорожного средства. ■ Снижение концентрации НПП
	Антидепрессанты ТЦА		↑	Повышение концентрации, усиление воздействия, усиление побочных эффектов или токсичность ТЦА
	Леводопа		↓	Снижение эффективности леводопы при лечении болезни Паркинсона
	Амфетамины		↑	Риск психоза
	Литий		↑	■ Нейротоксичность (бред, судороги, энцефалопатия) ■ Увеличение экстрапирамидных симптомов

Рис. П3.5. Нейролептики первого поколения

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Нейролептики второго поколения (НВП)	■ Ингибиторы протеазы ВИЧ ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Противогрибковые препараты для перорального применения ■ Макролидные антибиотики ■ Циметидин ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Кофеин	↑		Повышение концентрации, усиление воздействия, усиление побочных эффектов или токсичность НВП
	Противосудорожные средства	↓	↓	■ Нейролептик может снизить судорожный порог, что требует увеличения дозировки противосудорожного средства ■ Снижение концентрации НВП
	Антидепрессанты ТЦА		↑	Повышение концентрации, усиление воздействия, усиление побочных эффектов или токсичность ТЦА
	Леводопа		↓	Снижение эффективности леводопы при лечении болезни Паркинсона
	Литий		↑	■ Нейротоксичность (бред, судороги, энцефалопатия) ■ Увеличение экстрапирамидных симптомов
	Амфетамины		↑	Риск психоза
	Антигистаминные средства		↑	Риск опасных сердечных аритмий

Рис. П3.6. Нейролептики второго поколения

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Карбамазепин ("Тегретол")	**Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), при которых противопоказан бупропион, включают:** ■ **антидепрессанты ИМАО,** фенелзин, изокарбоксазид и транилципромин; ■ другие препараты со свойствами ИМАО, например, как селегилин, изониазид и линезолид	↑		Тяжелый серотонинергический синдром, вызывающий опасно высокое кровяное давление, высокую температура тела, тремор, ригидность мышц, судороги, кому или смерть
	■ Блокаторы кальциевых каналов ■ Циметидин ■ Макролидные антибиотики ■ Противогрибковые препараты для перорального применения	↑		Повышенный уровень карбамазепина, усиление побочных эффектов, риск токсичности
	■ Антидепрессанты ТЦА ■ Антидепрессанты СИОЗС	↑	↓	■ Повышение концентрации карбамазепина ■ Снижение концентрации ТЦА ■ Снижение концентрации СИОЗС

Рис. П3.7. Нормотимики

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Карбамазепин ("Тегретол")	Изониазид	↑		Повышенный уровень карбамазепина, усиление побочных эффектов, риск токсичности
	Противосудорожные средства	↑↓	↑↓	Различное действие на противосудорожные препараты при совместном применении
	Амфетамины	↑	↓	■ Повышение концентрации карбамазепина, усиление побочных эффектов, риск токсичности ■ Снижение уровня ингибиторов протеазы ВИЧ
	■ Антикоагулянты ■ Нейролептики ■ Противозачаточные таблетки ■ Буспирон		↓	Снижение уровня или эффективности взаимодействующих лекарств
Карбамазепин ("Тегретол")	■ Литий		↑	■ Нейротоксичность (бред, судороги, энцефалопатия) ■ Увеличение экстрапирамидных симптомов

Рис. П3.7. Нормотимики *(продолжение)*

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Дивалпроекс ("Депакоте")	■ Аспирин ■ НПВС	↑		■ Повышенный уровень дивалпроекса ■ Повышенный риск кровотечения
	Противосудорожные средства	↑↓	↑↓	Различное действие на противосудорожные препараты при совместном применении
	Антикоагулянты (разжижители крови)		↑	Риск кровотечения
Ламотриджин ("Ламиктал")	Противозачаточные таблетки, содержащие эстроген	↓		Нужно скорректировать дозу ламотриджина при приеме или прекращении приема противозачаточных таблеток
	Противосудорожные средства	↑↓	↑↓	Различное действие на противосудорожные препараты при совместном применении
Литий	■ Ингибиторы АПФ ■ Блокаторы кальциевых каналов ■ Диуретики ■ НПВС ■ Метронидазол	↑		Повышение концентрации лития, риск токсичности
	Антидепрессанты СИОЗС	↑		Повышение концентрации лития, возможная нейротоксичность (спутанность сознания, головокружение, тремор, ригидность мышц, нарушение координации движений)
	Нейролептики Карбамазепин	↑		■ Нейротоксичность (бред, судороги, энцефалопатия) ■ Увеличение экстрапирамидных симптомов
	Теофиллин	↓		Снижение концентрации лития

Рис. П3. 7. Нормотимики *(окончание)*

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Психостимуляторы	**Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), при которых противопоказан бупропион, включают:** ■ **антидепрессанты ИМАО,** фенелзин, изокарбоксазид и транилципромин; ■ другие препараты со свойствами ИМАО, например, как селегилин, изониазид и линезолид	↑		Тяжелый серотонинергический синдром, вызывающий опасно высокое кровяное давление, высокую температура тела, тремор, ригидность мышц, судороги, кому или смерть
	■ Антидепрессанты ТЦА ■ Антидепрессанты СИОЗС		↑	■ Повышенный риск серотонинового синдрома при приеме СИОЗС, повышенный уровень СИОЗС ■ Повышенный уровень ТСА ■ Повышенные побочные эффекты, особенно нервозность, бессонница и высокое кровяное давление
	Гормоны щитовидной железы		↑	Повышенная или нерегулярная частота сердечных сокращений, стимуляция или возбуждение
	Дигоксин		↑	Дополнительное воздействие на сердце, приводящее к сердечным аритмиям
	Противосудорожные средства		↑	Повышение концентрации противосудорожных средств
	Антикоагулянты (разжижители крови)		↑	Повышенный антикоагулянтный эффект, вызывающий сильное кровотечение или кровоподтеки
	Бета-блокаторы Клонидин Антигипертензивные препараты		↓	Снижение антигипертензивного эффекта, приводящее к повышению артериального давления

Рис. П3.8. Стимуляторы

Препарат или категория препаратов	Взаимодействующий препарат	Влияние на СИОЗС	Влияние на взаимодействующее лекарство	Возможный результат лекарственного взаимодействия
Бензодиазепины	■ Бета-блокаторы ■ Противозачаточные таблетки ■ Блокаторы кальциевых каналов ■ Циметидин ■ Дисульфирам ■ Ингибиторы протеазы ВИЧ ■ Изониазид ■ Макролидные антибиотики ■ Противогрибковые препараты для перорального применения ■ Пропоксифен ■ Антидепрессанты СИОЗС ■ Вальпроевая кислота	↑		Повышение концентрации, усиление воздействия, усиление побочных эффектов или токсичность бензодиазепинов
	Карбамазепин	↓		Снижение концентрации, ослабление воздействия бензодиазепинов
	Леводопа		↓	Снижение эффективности леводопы
	Дигоксин		↑	Усиление эффективности, риск токсичности дигоксина

Рис. П3.9. Бензодиазепины

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Приложение 4

Отличие побочных эффектов психотропных препаратов от симптомов психических состояний

В этом приложении мы обсудим потенциально проблемную область: выявление и реакцию на побочные эффекты, вызванные психотропными препаратами. Наиболее очевидная опасность неспособности точно отличить побочные эффекты приема лекарств от течения болезни — это возможное увеличение дозы того самого лекарства, которое вызывает побочные эффекты. Кроме того, могут быть поставлены необоснованные диагнозы или добавлены ненужные медикаменты.

Иногда провести такое различие практически невозможно. От клинициста требуется не только отличить поразительно похожие побочные эффекты лекарств и психиатрическую симптоматику, но и сам пациент тоже может быть лишь частично способен дать полезное субъективное описание.

Акатизия или возбуждение, связанное с нарастанием тревожности или психоза

Акатизия, компульсивное двигательное беспокойство, может сопровождаться множеством сопутствующих симптомов. Пациенты часто не способны оставаться неподвижными и могут ходить, топать ногами сидя и переносить вес с ноги на ногу стоя. В течение всего периода протекания умеренная акатизия проявляется как нарастающее или возникающее беспокойство, а в более тяжелой форме может быть ошибочно принята за обострение психоза.

Акатизия как вторичное следствие нейролептиков первого поколения чаще встречается у более молодых пациентов или при приеме сильнодействующих препаратов. Акатизия проявляется по-разному — либо на ранних этапах лечения, либо спустя несколько месяцев после начала. Прежде чем вводить дополнительные нейролептики, следует учитывать возможность вызванной лекарствами акатизии, особенно если пациент не принимает холинолитики. Если симптомы уменьшаются в результате приема холинолитиков, вероятно, речь идет об акатизии. Если симптомы исчезнут при введении дополнительного нейролептика, то более вероятно обострение болезни. У некоторых пациентов реакция на антихолинэргические препараты неадекватна, что требует добавления бензодиазепинов или бета-адреноблокаторов или перехода на них. В этих случаях пациент обычно сообщает о "физическом" беспокойстве, а не об "эмоциональном" беспокойстве или возбуждении.

Известно о случаях акатизии при приеме СИОЗС, особенно флуоксетина, и трициклических антидепрессантов. Неспособность распознать вызванную антидепрессантами акатизию может привести к ненужному назначению противотревожных средств или нейролептиков первого поколения.

Чрезмерные антихолинергические эффекты или психоз

Острое появление первичных органических симптомов может сигнализировать о холинолитическом бреде с соответствующими изменениями психического состояния в виде спутанности сознания,

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

дезориентации и тактильных или зрительных галлюцинаций. Физиологические показатели включают сухость слизистых оболочек, учащенное сердцебиение и расширение зрачков. Обычно улучшение наступает в течение нескольких дней после отмены предполагаемого антихолинергического препарата, но иногда этот синдром может длиться до 2 недель. Особенно склонны к холинолитическим перегрузкам пожилые люди.

Медикаментозное лечение холинолитического бреда обычно не рекомендуется, хотя бензодиазепины можно использовать для лечения сильного возбуждения. Нейролептики первого поколения с их холинолитическими свойствами противопоказаны.

Паркинсонические побочные эффекты или депрессия

Паркинсонические побочные эффекты, вызванные приемом нейролептиков, характеризуются триадой: тремор, ригидность мышц и замедленность движений. По большей части эти физические показатели относительно легко распознать. Тремор в этом случае является довольно значительным и может включать классическое "интенционное дрожание", усиливается в покое и отличается от тонкого тремора при приеме лития. Жесткость или ригидность мышц отличается повышенным сопротивлением пассивному движению ("зубчатое колесо").

Отсутствие движения (акинезия) встречается не так часто, как замедленное движение (брадикинезия). Умеренная и тяжелая брадикинезия включает нарушения осанки, в том числе — шаркающую походку, сутулость и чувство потери равновесия. Также распространены слюноотделение и замедленная невыразительная речь. У такого пациента с умеренной брадикинезией без заметного тремора или ригидности симптомы могут имитировать депрессивное расстройство настроения. В целом замедленные движения, отсутствие выразительной мимики, апатия и социальная изоляция крайне похожи на депрессию. Перед пересмотром диагноза или назначением антидепрессанта необходимо провести тщательную оценку для определения наличия связанных паркинсонических признаков.

Острая дистония или поздняя дискинезия

Дистонические реакции возникают в течение нескольких часов или дней после начала лечения (или увеличения дозы) нейролептика. Поздняя дискинезия (ПД) проявляется менее заметно в начале и связана с длительным лечением нейролептиками. На рис. П4.1 обобщены характеристики острой дистонии и ПД.

Мало того что нет эффективного лечения ПД, так и прием холинолитиков может ухудшить симптомы. Следовательно, дифференциальный диагноз этих двух синдромов критически важен.

Острая дистония или поздняя дискинезия

Острая дистония	Поздняя дискинезия
Фиксированный взгляд снизу вверх (окулогирный криз)	Аномальные, непроизвольные, ритмичные движения рта, языка и губ, в том числе высунутый язык, червеобразные движения языка, сморщивание рта, чмокание губами и жевательные движения
Скручивание шеи (кривошея)	
Запрокидывание головы назад (опистотонус)	
Сжатие или сцепление челюсти (тризм)	
Гримаса на лице из-за непроизвольного сокращения мышц	Нерегулярные, бесцельные, непроизвольные быстрые движения конечностями, взмахи руками или судороги
Затруднение глотания	
Затрудненное дыхание (ларингоспазм)	Непрерывные судорожные движения конечностей, а также туловища или таза

Рис. П4.1

Токсичность антидепрессантов или ухудшение, рецидив депрессии

Симптомы депрессии, которые проявляются снова или медленно исчезают после лечения антидепрессантами, можно объяснить несколькими факторами, включая несоблюдение режима лечения и плохой терапевтический ответ, что предусматривает смену

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

препаратов. Следует также учитывать возможное токсическое поражение ЦНС, связанное с приемом лекарств. Наиболее очевидными из этих симптомов, которые также являются диагностическими критериями для депрессии, являются раздражительность, спутанность сознания, нарушение памяти, беспокойство, возбуждение и апатия. При установлении дифференциального диагноза клиницист может оценить физиологические симптомы токсичности антидепрессантов (как описано в главах 17 и 21) и прибегнуть к лабораторному мониторингу концентрации антидепрессантов в крови.

Небольшой процент пациентов, получавших СИОЗС более 6 месяцев, сообщают о повторном появлении того, что воспринимается как депрессивные симптомы. Тщательный анализ клинического статуса может показать, что многие из ранее описанных депрессивных симптомов по-прежнему хорошо контролируются антидепрессантом. Однако могут развиться симптомы апатии, отсутствия мотивации и эмоционального притупления (например, неспособность плакать). Одна из гипотез состоит в том, что хронический эффект повышенного действия серотонина в ЦНС заключается в постепенном подавлении дофаминовых нейронов во фронтальной коре головного мозга (тормозящие рецепторы серотонина обнаруживаются на теле дофаминовых клеток). Это дофаминергическое гипометаболическое состояние выявлено при метаболическом сканировании мозга [*Hoehn-Saric*, et al., 1990]. Данный феномен также может быть связан с редким проявлением эмоционального растормаживания, которое иногда наблюдается при хроническом лечении СИОЗС.

Это состояние, которое следует отличать от первичного депрессивного заболевания, можно устранить путем прекращения приема СИОЗС. Зачастую оно снимается одновременным введением агониста дофамина (например, бупропиона).

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Приложение 5

Обследование нейрокогнитивного психического статуса

На рис. П.5.1 представлено краткое описание обследования, которое можно проводить у пациентов для помощи в постановке диагноза. Примечания по каждому вопросу приведены ниже. Для более полного обзора неврологического обследования психического статуса читателю предлагается изучить работу *The Mental Status Examination in Neurology* [*Strub, Black*, 2000].

Примечания к применению краткого нейрокогнитивного обследования психического статуса клиента таковы.

1. *Поведенческие наблюдения.*

1.2. Обратите внимание на признаки сонливости или неустойчивой бдительности.

1.3. Это может быть точно проверено через проведение теста на тремор пальцев или путем тщательного наблюдения во время интервью.

1.4. Обратите внимание на невнятную речь или проблемы с подбором слов.

1.5. Следите за неустойчивой походкой и плохой координацией движений.

2. *Ориентация.* Спросите: "Какое число (*месяц, день, год*) и какое сейчас время суток?", "Можете ли вы сказать мне, где сейчас находитесь? Пожалуйста, будьте конкретны". Попросите пациента назвать родственников, которые его сопровождают.

Краткое обследование нейрокогнитивного психического статуса

Имя_____ Возраст_____ Дата _____

Образование_____ Профессия _____

Появление симптомов _____

Медикаменты _____

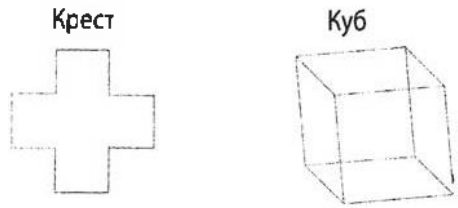
1. Поведенческие наблюдения
   1.1. Уровень бодрствования/отвлечения _____
   1.2. Признаки нарушения внимания или отвлекаемости _____
   1.3. Качество речи _____
   1.4. Походка _____
2. Ориентация. Время_____ Место_____ Человек _____
3. Краткосрочная память (воспоминание трех объектов с пятиминутной задержкой)
   Проверка 1: дом, апельсин, Александр _____
   Проверка 2: роза, "БМВ", ветер _____
4. Расчеты: 100 – 93 – 86 – 79 – 72 – 65 – 58 – 51 – 44 – 37 – 30 – 23 – 16 – 9 – 2
5. Воспроизведение креста _____ куба _____
6. Мышление/речь: связные_____ адекватные _____

Рис. П5. 1

3. *Краткосрочная память*. Покажите три предмета и попросите их сразу же вспомнить. Затем по прошествии 5 мин. попросите пациента снова вспомнить эти три вещи. Большинство взрослых в нормальном состоянии должны уметь вспомнить все 3 вещи. Невозможность сделать это может указывать на существующие проблемы с памятью. Второе испытание может быть проведено позже во время интервью.
4. *Расчеты*. Попросите пациента начать с числа 100 и вычесть 7 из этого числа, затем снова вычесть 7 и так далее. Этот тест дает приблизительную оценку концентрации.
5. *Воспроизведение креста и куба*. Представьте иллюстрации, показанные ниже. Вы можете скопировать их на белую неразлинованную учетную карточку размером 10 на 15 см. Попросите пациента скопировать рисунки по одному на чистый лист бумаги. Характеристики рисования можно сравнить с образцами

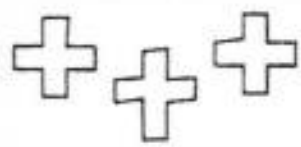
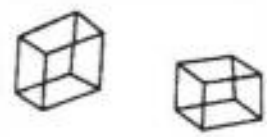
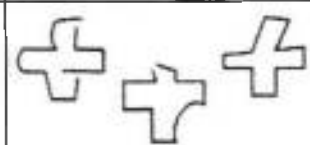
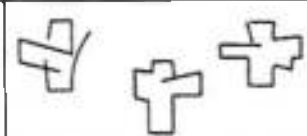
Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

(см. рис. П5.2), чтобы получить приблизительные оценки конструктивных способностей пациента.



6. *Мышление/речь.* Обратите внимание на несвязную или неадекватную речь.

Примеры рисунков для оценки конструктивной способности

	Крест*	Куб**
Адекватное состояние		
Пограничное состояние		
Нарушенное состояние		
Сильно нарушенное состояние		

*По материалам [*Russell*, et al., 1970].

**По материалам [*Strub*, *Black*, 2000].

Рис. П5.2

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Приложение 6

Краткий справочник фирменных препаратов и общих названий

Этот список позволит вам быстро найти соответствующее фирменное лекарство и дженерик, если вы знаете только одно из его названий.

Фирменный препарат и общее название

Фирменный препарат	Название действующего вещества
"Абилифай"	Арипипразол
"Авентил"	Нортриптилин
"Аддералл"	Соединения амфетамина
"Адзенис XR-ODT"	Амфетамин
"Акинетон"	Бипериден
"Амбиен"	Золпидем
"Анафранил", "Клофранил"	Кломипрамин
"Аптенсио XR"	Метилфенидат
"Артане"	Тригексифенидил
"Асендин"	Амоксапин
"Атаракс"	Гидроксизин HCl
"Ативан"	Лоразепам
"Белсомра"	Суворексант
"Бенадрил"	Дифенгидрамин
"Буспар", "Спитамин"	Буспирон
"Валиум"	Диазепам
"Виибрид"	Вилазодон
"Вистарил"	Гидроксизина памоат
"Врайлар"	Карипразин
"Вивансе"	Лисдексамфетамин
"Веллбутрин"	Бупропион
"Зензеди"	Декстроамфетамин
"Золофт", "Стимулатон", "Асентра"	Сертралин
"Зипрекса", "Заласта"	Оланзапин
"Катапрес"	Клонидин
"Клозарил", "Азалептин"	Клозапин
"Когентин"	Бензтропин
"Концерта"	Метилфенидат с замедленным высвобождением
"Ксанакс"	Алпразолам
"Декседрин"	Декстроамфетамин
"Дейтрана" (пластырь)	Метилфенидат
"Депакин"	Вальпроевая кислота
"Депакоте"	Дивалпроекс
"Дианавел XR"	Амфетамин
"Габитрил"	Тиагабин
"Геодон"	Зипразидон
"Инвега"	Палиперидон
"Индерал", "Анаприлин"	Пропранолол
"Квилли Чу ER"	Метилфенидат
"Квилливант XR"	Метилфенидат
"Клонопин"	Клоназепам
"Ламиктал", "Сейзар", "Ламитор"	Ламотриджин
"Латуда"	Лурасидон
"Лексипро", "Селектра", "Ципралекс"	Эсциталопрам
"Либриум"	Хлордиазепоксид
"Литобид"	Карбонат лития с медленным высвобождением

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Фирменный препарат и общее название *(продолжение)*

Фирменный препарат	Название действующего вещества
"Литонат", "Седалит"	Карбонат лития
"Литотабс", карбонат лития	Карбонат лития
"Лунеста"	Эсзопиклон
"Лувокс", "Феварин"	Флувоксамин
"Метадейт ER"	Метилфенидат с длительным высвобождением
"Метилин", "Метилин ER"	Метилфенидат
"Нардил"	Фенелзин
"Нейронтин"	Габапентин
"Норпрамин"	Дезипрамин
"Олепро", "Триттико"	Тразодон
"Орап"	Пимозид
"Памелор"	Нортриптилин
"Парнат"	Транилципромин
"Паксил", "Рексетин"	Пароксетин
"Пристик"	Десвенлафаксин
"Просентра"	Декстроамфетамин
"Проликсин"	Флуфеназин
"Прозак", "Профлузак"	Флуоксетин
"Ремерон", "Каликста"	Миртазапин
"Ресторил"	Темазепам
"Рексулти"	Брекспипразол
"Риспердал", "Рисполепт"	Рисперидон
"Риталин"	Метилфенидат
"Розерем"	Рамелтеон
"Сафрис"	Азенапин
"Сарафем"	Флуоксетин
"Серакс"	Оксазепам
"Сероквел", "Квентиакс", "Кетилепт"	Кветиапин
"Серзоне"	Нефазодон
"Соната"	Залеплон
"Страттера"	Атомоксетин
"Симбиакс"	Флуоксетин/Оланзапин
"Симметрел"	Амантадин
"Тегретол", "Финлепсин"	Карбамазепин
"Тегретол XR"	Карбамазепин с длительным высвобождением
"Тенекс"	Гуанфасин
"Тенормин"	Атенолол
"Торазин", "Аминазин"	Хлорпромазин
"Тофранил"	Имипрамин
"Топамакс"	Топирамат
"Транксен"	Клоразепат
"Трилафон"	Перфеназин
"Трилептал"	Окскарбазепин
"Бринтелликс"	Вортиоксетин

Фирменный препарат и общее название *(окончание)*

Фирменный препарат	Название действующего вещества
"Фанапт"	Илоперидон
"Фетцима"	Левомилнаципран
"Фокалин"	Дексметилфенидат
"Халдол"	Галоперидол
"Хальцион"	Триазолам
"Целекса", "Ципрамил"	Циталопрам
"Симбалта"	Дулоксетин
"Эвекео"	Амфетамин
"Элавил"	Амитриптилин
"Элдеприл"	Селегилин (депренил)
"Эмсам"	Селегилин
"Экветро"	Карбамазепин
"Эскалит"	Карбонат лития
"Эскалит CR"	Карбонат лития с контролируемым высвобождением
"Эффексор", "Велаксин"	Венлафаксин

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Общее название и фирменный препарат

Общее название	Фирменный препарат
Алпразолам	"Ксанакс"
Амантадин	"Симметрел"
Амитриптилин	"Элавил"
Амоксапин	"Асендин"
Амфетамин	"Аденис XR-ODT", "Дианавел XR", "Эвекео"
Амфетамин (соединение)	"Аддералл"
Арипипразол	"Абилифай"
Азенапин	"Сафрис"
Атенолол	"Тенормин"
Атомоксетин	"Страттера"
Бензтропин	"Когентин"
Бипериден	"Акинетон"
Брекспипразол	"Рексулти"
Бупропион	"Веллбутрин"
Буспирон	"Буспар"
Вальпроевая кислота	"Депакин"
Венлафаксин	"Эффексор"
Вилазодон	"Виибрид"
Вортиоксетин	"Бринтелликс"
Габапентин	"Нейронтин"
Гуанфасин	"Тенекс"
Галоперидол	"Халдол"
Гидроксизина памоат	"Вистарил"
d- и l-амфетамин	"Аддералл"
Дезипрамин	"Норпрамин"
Десвенлафаксин	"Пристик"
Дексметилфенидат	"Фокалин"
Декстроамфетамин	"Декседрин", "Просентра", "Зензеди"
Диазепам	"Валиум"
Дифенгидрамин	"Бенадрил"
Дивалпроекс	"Депакоте"
Дулоксетин	"Симбалта"
Залеплон	"Соната"
Зипразидон	"Геодон"
Золпидем	"Амбиен"
Илоперидон	"Фанапт"
Имипрамин	"Тофранил"
Карбамазепин	"Тегретол", "Экветро"
Карбонат лития	"Литотабс", "Литонейт", "Эскалит"

Общее название и фирменный препарат *(продолжение)*

Общее название	Фирменный препарат
Карбонат лития длительного действия	"Эскалит CR", "Литобид"
Карипразин	"Врайлар"
Кветиапин	"Сероквель"
Кломипрамин	"Анафранил"
Клоназепам	"Клонопин"
Клонидин	" Катапрес"
Клозапин	"Клоразил"
Ламотриджин	"Ламиктал"
Левомилнаципран	"Фетзима"
Лисдексамфетамин	"Вивансе"
Лоразепам	"Ативан"
Луразидон	"Латуда"
Метилфенидат	"Аптенсио XR", "Дейтрана" (пластырь), "Метилин", "Метилин ER", "Квилли Чу ER", "Квилливант XR"
Метилфенидат с замедленным высвобождением	"Консерта"
Метилфенидат с длительным высвобождением	"Метадейт ER"
Миртазапин	"Ремерон"
Нефазодон	"Серзоне"
Нортриптилин	"Памелор", "Авентил"
Оланзапин	"Зипрекса"
Оксазепам	"Серакс"
Окскарбазепин	"Трилептал"
Палиперидон	" Инвега"
Пароксетин	"Паксил"
Перфеназин	"Трилафон"
Пимозид	"Орап"
Пропранолол	"Индерал"
Рамелтеон	"Розерем"
Рисперидон Риспердал	"Риспердал"
Селегилин	"Элдеприл" (депренил), "Эмсам"
Сертралин	"Золофт"
Суворексант	"Белсомра"
Темазепам	"Ресторил"
Тиагабин	"Габитрил"
Топирамат	"Топамакс"

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Общее название и фирменный препарат *(окончание)*

Общее название	Фирменный препарат
Транилципромин	"Парнат"
Тразодон	"Олептро"
Триазолам	"Хальцион"
Тригексифенидил	"Артан"
Фенелзин	"Нардил"
Флуоксетин	"Серафем", "Прозак"
Флуоксетин/Оланзапин	"Симбиакс"
Флуфеназин	"Проликсин", "Пермитил"
Флувоксамин	"Лувокс"
Хлордиазепоксид	"Либриум"
Хлорпромазин	"Торазин"
Циталопрам	"Целекса"
Эзопиклон	"Лунеста"
Эсциталопрам	"Лексипро"

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Приложение 7

Безопасность лекарств

Объединенная комиссия, ранее известная как Объединенная комиссия по аккредитации организаций здравоохранения (Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations — JCAHO) определила для США цель сохранения безопасности пациентов на общегосударственном уровне, чтобы уменьшить количество ошибок при приеме лекарств. В эту инициативу включено несколько списков опасных сокращений, символов или акронимов, которые следует исключить из предписаний для конкретных пациентов. Кроме того, Институт безопасной медицинской практики (Institute of Safe Medication Practices — ISMP) предоставляет практикующим специалистам и пациентам обучение для пропаганды безопасного применения лекарств. Хотя данное руководство не регулируется стандартами Объединенной комиссии, но многие наши читатели практикуют в условиях, подпадающих под действие ее правил. Авторы поддерживают все усилия по обеспечению безопасности лекарств для пациентов и предоставляют обобщенную информацию для повышения осведомленности в этом чрезвычайно важном вопросе.

Проблемы, связанные с названиями лекарств

Похожие по написанию и по звучанию лекарства могут создавать проблемы как для практикующих специалистов, так и для пациентов. В 2016 г. зафиксирован случай, когда название антидепрессанта "Бринтелликс" было заменено на "Тринтелликс" из-за того, что

первое звучит похоже на антитромбоцитарный аналог "Брилинта", и его путают с ним. (В России используется "Бринтелликс". — *Примеч. ред.*) Есть другие распространенные случаи путаниц, о которых следует знать читателям.

- В рукописных предписаниях часто путают "Целекса и "Цербрикс".
- "Лексипро" и "Локситан" имеют схожие названия и дозы (10 мг).
- Сообщалось о лекарственных ошибках, связанных со схожестью написания "Ламиктала", "Ламизила", "Ломотила", "Лабетолола" и "Ламивудина".
- "Плавикс" и "Паксил" также ошибочно путают.
- Дополнительные метки в названиях лекарств могут сбивать с толку врачей и пациентов и приводить к неправильной дозировке. Примеры включают XL, XR, SR, CD, ER и LA для таких продуктов, как "Депакоте", "Веллбутрин", "Эффексор", "Риталин", "Метадейт".

(В России путают "Анафранил" и "Анаприлин"; "Феварин" (действующее вещество, у которого Флувоксамин) и "Флуоксетин". — *Примеч. ред.*)

Возможные проблемы с сокращениями

Ниже перечислены примеры, взятые из списков, выпущенных ISMP [Institute of Safe Medication Practices, 2013] и Объединенной комиссией [Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations, 2004]. Это наиболее распространенные аббревиатуры, символы и обозначения доз, которые путают или ошибочно трактуют. Эти примеры, хоть и не являются полным списком, но могут иметь особое значение для психотерапевтов в ведении рукописной документации, относящейся к конкретному пациенту.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Обозначение	Значение	Возможное неправильное толкование	Правильное написание
Ноль в конце после запятой или точки (например, 10,0 мг)	10 мг	Ошибочно принимают за 100 мг, если точка или запятая не видны	Не ставьте ноль после запятой или точки в десятичных обозначениях
Без начального нуля перед десятичной дозой (например, ,5 мг)	0,5	Ошибочно принимают за 5 мг, если точка или запятая не видны	Всегда используйте ноль перед запятой или точкой в десятичных обозначениях
Название препарата и доза написаны слитно, особенно для препаратов, оканчивающихся на "л" (например, атенолол300 мг).	Атенолол 300 мг	Ошибочно читается как атенолол 1300 мг	Оставьте достаточный пропуск между названием препарата, дозой и единицей измерения
Числовая доза и единица измерения идут вместе (например, 10мг)	10 мг	"М" иногда ошибочно принимают за ноль или два нуля, что приводит к 10–100-кратной передозировке	Оставьте достаточный пропуск между дозой и единицей измерения
+	Плюс или и	Ошибочно принимают за 4	Напишите "и"

Обучение пациентов

Мы можем продвигать безопасное применение лекарств, призывая наших пациентов и специалистов, осуществляющих уход, узнавать всю необходимую информацию и никогда не бояться задавать вопросы врачам, назначающим лекарства, психиатрам, медсестрам и фармацевтам. Мы можем поощрять пациентов к получению точных и систематизированных данных о лекарствах, используя структурированные темы для обсуждения следующим образом.

1. Ознакомьтесь с брендами и непатентованными названиями лекарств. Запишите их и всегда сравнивайте с маркировкой в рецепте.
2. Знайте, как выглядит препарат. Если упаковка лекарства выглядит иначе, чем раньше, настаивайте на объяснении.
3. Спросите своего лечащего врача, почему вы принимаете конкретное лекарство. Вы можете попросить своего врача указать причину использования в рецепте.
4. Знайте дозу, как часто следует принимать препарат и в какое время дня.
5. Начиная прием нового лекарства, спросите, как долго вам придется его принимать. Попросите вашего врача периодически оценивать все ваши лекарства.
6. Будьте в курсе возможных побочных эффектов и что делать, если вы переживаете один или несколько. Узнайте, что делать, если вы пропустите прием.
7. Убедитесь, что вы получили информацию о взаимодействии с другими лекарствами или пищевыми продуктами.
8. Когда вы начинаете принимать новое лекарство, спросите, не заменяет ли оно что-либо, что вы уже принимаете.
9. Узнайте, каковы требования к хранению препарата.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Приложение 8

Книги о медикаментозном лечении для пациентов

Общая информация

- *Consumer's Guide to Psychiatric Drugs*, John Preston, John O'Neal, Mary Talaga. New York: Pocket Books, 2009.

Депрессия

- *Depression 101, John Preston, Melissa Kirk. Oakland, CA: New Harbinger Publications, 2010.*
- *The Depression Workbook, Mary Ellen Copeland. Oakland, CA: New Harbinger Publications, 2002.*
- *Getting Things Done When You're Depressed, J. Fast, J. Preston. New York: Penguin Books, 2008.*

Тревога

- *The Anxiety and Phobia Workbook, Edmund Bourne. Oakland, CA: New Harbinger Publications, 2005.*

- *Taking Control of Anxiety: Small Steps for Getting the Best of Worry, Stress, and Fear, Bret A. Moore. Washington, DC: American Psychological Association, 2014.*

Психотические расстройства

- *Surviving Schizophrenia: A Manual for Families, Patients, and Providers, E. F. Torrey. New York: HarperCollins, 2006.*
- *Alzheimer's Disease The 36-Hour Day, N.L. Mace, P.V. Rabins. New York: Warner Books, 2006.*

Обсессивно-компульсивное расстройство

- *Brain Lock: Free Yourself from Obsessive-Compulsive Behavior, J. Schwartz. New York: Harper Perennial, 1997.*
- *Obsessive-Compulsive Disorder: A Complete Guide to Getting Well and Staying Well, by Fred Penzel. Oxford, UK: Oxford University Press, 2000.*

Синдром дефицита внимания

- *Taking Charge of ADHD: The Complete Authoritative Guide for Parents, Russell Barkley. New York: Guilford Press, 2000.*

Пограничное расстройство личности

- *I Hate You — Don't Leave Me, J. Kreisman, H. Kraus. Los Angeles: Price Stern Publishers, 1991.*
- *Stop Walking on Eggshells: Taking Your Life Back When Someone You Care About Has Borderline Personality Disorder, Paul T. Mason, Randi Kreger. Oakland, CA: New Harbinger Publications, 1998.*
- *Medications and Psychotherapy Complete Idiot's Guide to Managing Your Mood, J. Preston. New York: Penguin Books, 2007.*
- *Make Every Session Count, J. Preston, N. Varzos, D. Liebert. Oakland, CA: New Harbinger Publications, 1998.*

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Приложение 9

Справочная информация о медикаментозном лечении для пациентов

Информация для пациентов об антидепрессантах

Название вашего лекарства: _____

Важно: следующая информация предназначена для дополнения, а не замены клинического опыта и суждений вашего врача, фармацевта или другого медицинского работника. Это не означает, что использование препарата безопасно, уместно или эффективно для вас. Данная информация содержит ограниченные и общие данные о лекарствах и не является исчерпывающей. Здесь перечислены не все способы применения, побочные эффекты, меры предосторожности или лекарственные взаимодействия. Ваш врач или фармацевт предоставит более полные официальные данные. Обязательно проконсультируйтесь с врачом, прежде чем использовать этот препарат.

Применение

Антидепрессанты СИОЗС и другие, недавно разработанные антидепрессанты, такие как "Эффексор", "Ремерон" и "Симбалта", используются для лечения ряда расстройств, включая большое депрессивное расстройство, депрессию, связанную с маниакально-депрессивным

расстройством (биполярное расстройство), обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, расстройства пищевого поведения, социофобию, посттравматическое стрессовое расстройство и предменструальные изменения настроения. Антидепрессант "Веллубтрин" является эффективным средством, но обычно не применяется для лечения тревоги или расстройств пищевого поведения. Также доказано, что эти препараты эффективны при лечении некоторых других расстройств, включая легкую депрессию, тревожное расстройство сепарации и импульсивное или агрессивное поведение, хотя в настоящее время они не одобрены для применения при таких состояниях.

Врач может принять решение о назначении этого лекарства по причине, не указанной здесь. Если вы не уверены, по какой причине назначают это лекарство, спросите у врача.

Как принимать

Эти препараты нужно принимать по назначению, обычно один раз в день внутрь. Некоторые побочные эффекты, такие как тошнота, можно уменьшить, принимая лекарство во время еды. Лучше всего принимать его примерно в одно и то же время каждый день. Дозировка зависит от вашего состояния здоровья и реакции на терапию.

Пропуск приема

Если вы пропустите прием, примите лекарство, как только вспомните. Однако, если это близко ко времени приема следующей дозы или на следующий день, пропустите эту дозу и продолжайте свой обычный график приема. *Не удваивайте дозу, чтобы наверстать упущенное.*

Побочные эффекты

Побочные эффекты в той или иной степени возникают у всех лекарств. Обычно они несерьезны и встречаются не у всех людей. Иногда они могут возникать до того, как проявляется польза от лекарства. Большинство побочных эффектов со временем уменьшатся или исчезнут. Если побочный эффект сохраняется, поговорите с врачом о корректировке лечения.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Распространенные побочные эффекты, о которых следует сообщить врачу на следующем приеме, включают сонливость и утомляемость; беспокойство или нервозность, а также проблемы со сном. Также это может быть головная боль, тошнота или изжога, мышечный тремор, подергивание, изменения полового влечения или сексуальной активности, затуманенное зрение, сухость во рту, кошмары и потеря аппетита.

Немедленно сообщите своему врачу, если возникнут какие-либо из следующих маловероятных, но серьезных побочных эффектов: болезненность рта, десен или горла, кожная сыпь или зуд, отек лица, любые необычные кровоподтеки или кровотечения, тошнота, рвота, потеря аппетита, усталость, слабость, лихорадка или гриппоподобные симптомы, желтый оттенок глаз или кожи, темная моча, нарушения мочеиспускания, покалывание в руках и ногах, сильное подергивание мышц, серьезное возбуждение или беспокойство. Также стоит сразу же обратиться к врачу *при изменении настроения на необычное состояние счастья, возбуждения или раздражительности либо заметное нарушение сна, появлении мыслей о самоубийстве или агрессивности* (в редких случаях сообщалось о связи этого лекарства с некоторыми суицидальными или враждебными мыслями; хотя такие мысли могут рассматриваться как часть расстройства, вам обязательно следует обсудить их со своим врачом).

Сообщите своему врачу о любых других побочных эффектах, не перечисленных выше.

Лекарственные взаимодействия

Поскольку антидепрессанты СИОЗС могут влиять на эффект других лекарств, всегда консультируйтесь с врачом или фармацевтом, прежде чем принимать какие-либо другие препараты, включая безрецептурные препараты, такие как средства от простуды. Сообщайте всем врачам и стоматологам, которые осматривают или лечат вас, что вы принимаете антидепрессанты.

Меры предосторожности

- Прежде чем принимать препарат, сообщите своему врачу или фармацевту, есть ли у вас аллергия на него (если известно) или какие-либо другие аллергии.

- Не увеличивайте и не уменьшайте дозу без консультации с врачом.
- Этот препарат может вызвать у вас головокружение или сонливость. Соблюдайте осторожность, занимаясь деятельностью, требующей концентрации внимания, такой как езда на велосипеде, вождение автомобиля или работа с механизмами.
- Избегайте алкоголя.
- Избегайте чрезмерного количества кофеина.
- Не прекращайте прием препарата внезапно, так как это может привести к таким симптомам отмены, как мышечные боли, озноб, покалывание в руках или ногах, тошнота, рвота и головокружение.
- Все антидепрессанты могут увеличить вероятность судорог. Из-за этого риска бупропион ("Веллбутрин"), в частности, не следует принимать людям с булимией.
- Антидепрессанты могут усилить суицидальные мысли или поведение у некоторых детей, подростков и молодых людей при первом приеме лекарства.
- *Если у вас есть какие-либо вопросы относительно этого лекарства, не стесняйтесь обращаться к врачу, фармацевту или медсестре.*

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Информация для пациентов о противотревожных средствах

Название вашего лекарства: _____

Важно: следующая информация предназначена для дополнения, а не замены клинического опыта и суждений вашего врача, фармацевта или другого медицинского работника. Это не означает, что использование препарата безопасно, уместно или эффективно для вас. Данная информация содержит ограниченные и общие данные о лекарствах и не является исчерпывающей. Здесь перечислены не все способы применения, побочные эффекты, меры предосторожности или лекарственные взаимодействия. Ваш врач или фармацевт предоставит более полные официальные данные. Обязательно проконсультируйтесь с врачом, прежде чем использовать этот препарат.

Применение

Противотревожные препараты могут облегчить симптомы тревоги, но не устранят ее причину. Обычно медикаменты в предписанных дозах помогают успокоить человека и улучшить сон; в более высоких дозах эти препараты могут быть использованы для того, чтобы вызвать сон. Такие лекарства, известные как бензодиазепины, могут использоваться в качестве миорелаксантов, для лечения возбуждения, подавления судорог и перед некоторыми диагностическими процедурами или хирургическими вмешательствами.

Врач может принять решение о применении этого лекарства по причине, не указанной здесь. Если вы не уверены, зачем вам назначают это лекарство, спросите у врача.

Как принимать

Противотревожные препараты могут уменьшить возбуждение и вызвать успокоение или седативный эффект обычно в течение часа. В зависимости от класса, эти средства можно принимать до 3 или 4 раз в день.

Пропуск приема

Часто этот тип лекарств принимается Pro re nata (при возникновении обстоятельств. — *Примеч. перев.*) или по мере необходимости. Однако, если вам предписали принимать лекарство на регулярной основе, вы можете подождать до следующего запланированного времени, пропустив прием. *Не удваивайте дозу, чтобы наверстать упущенное.*

Побочные эффекты

Побочные эффекты в той или иной степени возникают у всех лекарств. Обычно они несерьезны и встречаются не у всех людей. Иногда они могут возникать до того, как проявляется польза от лекарства. Большинство побочных эффектов со временем уменьшатся или исчезнут. Если побочный эффект сохраняется, поговорите с врачом о корректировке лечения.

Общие побочные эффекты, о которых следует сообщить врачу при следующем приеме, включают сонливость и утомляемость, потерю координации, слабость или головокружение, забывчивость, провалы в памяти, невнятную речь, тошноту и изжогу.

Немедленно сообщите своему врачу, если возникнут какие-либо из следующих маловероятных, но серьезных побочных эффектов: дезориентация, спутанность сознания, ухудшение памяти, трудности с изучением нового, потемнение в глазах, амнезия, нервозность, беспокойство, волнение или любые другие изменения поведения, потеря координации, приводящая к падениям, или кожная сыпь.

Этот тип лекарств может ухудшить умственные и физические способности, влияющие на вождение автомобиля или езды на велосипеде. Избегайте этих видов деятельности, если чувствуете сонливость или заторможенность реакций.

Не прекращайте прием препарата внезапно, особенно если вы принимали лекарство в течение нескольких месяцев или принимали высокие дозы. Бензодиазепины необходимо снижать постепенно, чтобы предотвратить синдром отмены.

Сообщите своему врачу о любых других побочных эффектах, не перечисленных выше.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Лекарственные взаимодействия

Поскольку на противотревожные препараты могут влиять другие лекарства, всегда консультируйтесь с врачом или фармацевтом, прежде чем принимать какие-либо другие медикаменты, включая лекарства, отпускаемые без рецепта, такие как средства от простуды, особенно те, которые обладают седативным действием. Сообщите всем врачам и стоматологам, которые вас обследуют или лечат, о том, что вы принимаете противотревожные средства.

Меры предосторожности

- Прежде чем принимать препарат, сообщите своему врачу или фармацевту, есть ли у вас аллергия на него (если известно) или какие-либо другие аллергии.
- Не увеличивайте и не уменьшайте дозу без консультации с врачом.
- *Если у вас есть какие-либо вопросы относительно этого лекарства, не стесняйтесь обращаться к врачу, фармацевту или медсестре.*

Информация для пациентов о нормотимиках

Название вашего лекарства: _____

Важно: следующая информация предназначена для дополнения, а не замены клинического опыта и суждений вашего врача, фармацевта или другого медицинского работника. Это не означает, что использование препарата безопасно, уместно или эффективно для вас. Данная информация содержит ограниченные и общие данные о лекарствах и не является исчерпывающей. Здесь перечислены не все способы применения, побочные эффекты, меры предосторожности или лекарственные взаимодействия. Ваш врач или фармацевт предоставит более полные официальные данные. Обязательно проконсультируйтесь с врачом, прежде чем использовать этот препарат.

Распространенные названия лекарств

- (Фирменное и общее название)
- "Депакот" (дивалпроекс)
- "Депакин" (вальпроевая кислота)
- "Ламиктал" (ламотриджин)
- "Тегретол", "Экветро" (карбамазепин)

Применение

Эти препараты можно использовать для лечения биполярного расстройства, но в основном они используются для лечения судорожных припадков.

Как применять

Существует множество препаратов с разным периодом воздействия, некоторые из них эффективны кратковременно, другие производят длительный эффект. Обычно нормотимики назначают с низкой начальной дозировки с последующим медленным ее увеличением. Ваш врач определит наилучший график приема препарата для вас. Необходимо регулярно сдавать анализы крови, чтобы

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

проверять концентрацию препарата в организме. После начала приема лекарства в течение первой недели можно отметить некоторое улучшение, после чего в течение следующих нескольких недель или месяцев симптомы будут все больше уменьшаться. Лечение нормотимиками считается длительным.

Пропуск приема

Если вы пропустите прием, примите препарат, как только вспомните. Однако, если это близко ко времени приема следующей дозы или на следующий день, пропустите и продолжите свой обычный график приема. *Не удваивайте дозу, чтобы наверстать упущенное.*

Побочные эффекты

Побочные эффекты в той или иной степени возникают у всех лекарств. Обычно они несерьезны и встречаются не у всех людей. Иногда они могут возникать до того, как проявляется польза от лекарства. Большинство побочных эффектов со временем уменьшатся или исчезнут. Если побочный эффект сохраняется, поговорите с врачом о корректировке лечения.

Следует немедленно обратиться за медицинской помощью, если у вас появится сыпь, волдыри или корки на коже, зуд, отеки, затрудненное дыхание, язвы во рту, вялость, слабость, спутанность сознания, затуманенное зрение, необычные движения глаз, нарушение координации, тремор, лихорадка или гриппоподобные симптомы, необычные синяки, кровотечение или пятна на коже, желтое обесцвечивание кожи или желтый цвет глаз, тошнота, рвота, экстремальная потеря аппетита, затрудненное мочеиспускание или моча темного цвета.

Хотя это бывает редко, серьезные проблемы с печенью могут возникнуть при приеме нормотимиков. *Немедленно* обратитесь к врачу, если у вас началась сильная рвота, замечена необычная усталость или отек лица.

Редким и серьезным побочным эффектом дивалпроекса является панкреатит. Немедленно сообщите своему врачу, если у вас появятся боли в животе, тошнота, рвота или потеря аппетита.

Распространенные побочные эффекты, о которых следует сообщить врачу как можно скорее, включают сонливость, головокружение,

сухость во рту, тошноту, выпадение волос (от вальпроатов), изменения менструального цикла (от вальпроатов) и изменение веса.

Сообщите своему врачу о любых других побочных эффектах, не перечисленных выше.

Лекарственные взаимодействия

Проконсультируйтесь с врачом или фармацевтом перед началом, прекращением или изменением дозировки любых других лекарств, включая безрецептурные и растительные продукты.

Некоторые антибиотики могут вызывать повышение уровня карбамазепина. Сам карбамазепин может снизить эффективность противозачаточных таблеток.

Меры предосторожности

- Прежде чем принимать препарат, сообщите своему врачу или фармацевту, есть ли у вас аллергия на него (если известно) или какие-либо другие аллергии.
- Принимайте препарат в точности так, как предписано. Не увеличивайте дозу, если это не предписано врачом. Прием слишком большого количества препаратов может привести к серьезным побочным эффектам.
- Следуйте инструкциям своего врача относительно проверки концентрации в крови.
- Не разжевывайте и не раздавливайте таблетки или капсулы, если это не предписано врачом или фармацевтом.
- Принимайте с едой или молоком, чтобы предотвратить расстройство желудка.
- Это лекарство может вызвать усталость, головокружение или помутнение зрения. Соблюдайте осторожность при работе с механизмами, вождении автомобиля или решении задач, требующих внимательности или четкого зрения.
- Карбамазепин может вызвать повышенную чувствительность кожи к солнечному свету.
- Не прекращайте прием лекарств внезапно, если только ваш врач не предписал это. Внезапное прекращение приема лекарства

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

может привести к возвращению симптомов биполярного расстройства.

- Убедитесь, что ваш врач знает обо всех ваших заболеваниях.
- Сообщите своему врачу или фармацевту обо всех других лекарствах, которые вы принимаете, включая продукты, отпускаемые без рецепта.
- Избегайте употребления грейпфрутового сока во время приема карбамазепина, так как это может повлиять на уровень карбамазепина в организме.
- Не пейте алкоголь, принимая нормотимики.
- Сообщите своему врачу, если лекарство не работает или ваше состояние ухудшается.
- Проконсультируйтесь с врачом, если вы думаете, что можете быть беременны.
- Проконсультируйтесь с врачом перед грудным вскармливанием.
- Противосудорожные препараты могут вызывать суицидальные мысли. Немедленно сообщите своему врачу, если заметите изменения в настроении, поведении или действиях либо если у вас возникнут мысли о причинении себе вреда.
- *Если у вас есть какие-либо вопросы относительно этого лекарства, не стесняйтесь обращаться к врачу, фармацевту или медсестре.*

Информация для пациентов о литии

Название вашего лекарства: _____

Важно: следующая информация предназначена для дополнения, а не замены клинического опыта и суждений вашего врача, фармацевта или другого медицинского работника. Это не означает, что использование препарата безопасно, уместно или эффективно для вас. Данная информация содержит ограниченные и общие данные о лекарствах и не является исчерпывающей. Здесь перечислены не все способы применения, побочные эффекты, меры предосторожности или лекарственные взаимодействия. Ваш врач или фармацевт предоставит более полные официальные данные. Обязательно проконсультируйтесь с врачом, прежде чем использовать этот препарат.

Распространенные фирменные названия

"Эскалит", "Литонат", "Литобид".

Применение

Литий в основном используется для лечения биполярного расстройства.

Как принимать

Существует множество препаратов с разным периодом воздействия, некоторые из них эффективны кратковременно, другие производят длительный эффект. Обычно литий назначается с более низкой начальной дозы с последующим медленным ее увеличением. Ваш врач определит наилучший график приема для вас. Необходимо регулярно сдавать анализы крови, чтобы проверять концентрацию лития в организме. После начала приема лекарства в течение первой недели может произойти некоторое улучшение, затем в течение следующих нескольких недель или месяцев симптомы будут все больше уменьшаться. Лечение литием считается длительным.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Пропуск приема

Если вы пропустите прием, примите препарат, как только вспомните. Однако, если это близко ко времени приема следующей дозы или на следующий день, пропустите и продолжите свой обычный график приема. *Не удваивайте дозу, чтобы наверстать упущенное.*

Побочные эффекты

Побочные эффекты в той или иной степени возникают у всех лекарств. Обычно они несерьезны и встречаются не у всех людей. Иногда они могут возникать до того, как проявляется польза от лекарства. Большинство побочных эффектов со временем уменьшатся или исчезнут. Если побочный эффект сохраняется, поговорите с врачом о корректировке лечения.

Хотя такое бывает редко, при приеме лития могут возникать сыпь, зуд, отек или затрудненное дыхание. Немедленно обратитесь к врачу, если началась рвота, отмечена необычная усталость или отек лица.

Некоторые побочные эффекты могут означать, что в вашем организме слишком много лития, что может быть очень серьезно. Вы должны *немедленно* сообщить врачу о следующих побочных эффектах: нарушение координации движений, потеря равновесия, чувство опьянения, невнятная речь, двоение в глазах, рвота или диарея, тремор или дрожание рук, изменение настроения или поведения.

Общие побочные эффекты, о которых следует сообщить врачу как можно скорее, включают трудности с концентрацией внимания, легкую тошноту, изменение веса, повышенную жажду и мочеиспускание, а также высыпания или проблемы с кожей.

Сообщите своему врачу о любых других побочных эффектах, не перечисленных выше.

Лекарственные взаимодействия

Проконсультируйтесь с врачом или фармацевтом перед началом, прекращением или изменением дозировки любых других лекарств, включая безрецептурные и растительные продукты.

Потенциально серьезные лекарственные взаимодействия могут возникать с мочегонными препаратами (таблетки) и нестероидными

противовоспалительными препаратами, что вызывает повышение концентрации лития.

Меры предосторожности

- Прежде чем принимать препарат, сообщите своему врачу или фармацевту, есть ли у вас аллергия на него (если известно) или какие-либо другие аллергии.
- Принимайте в точности так, как предписано. Не увеличивайте дозу, если это не предписано врачом. Прием слишком большого количества лития может привести к серьезным побочным эффектам.
- Следуйте инструкциям своего врача относительно проверки концентрации в крови.
- Не разжевывайте и не раздавливайте таблетки или капсулы, если это не предписано врачом или фармацевтом.
- Принимайте с едой или молоком, чтобы предотвратить расстройство желудка.
- Пейте от 8 до 12 стаканов воды или жидкости каждый день.
- Придерживайтесь обычной диеты и не изменяйте количество соли в своем рационе, если это не рекомендовано врачом.
- Ограничьте потребление кофеина.
- Это лекарство может вызвать усталость, головокружение или помутнение зрения. Соблюдайте осторожность при работе с механизмами, вождении автомобиля или решении задач, требующих внимательности или четкого зрения.
- Не прекращайте прием препарата внезапно, если только ваш врач не предписал это. Внезапное прекращение приема лекарства может привести к возвращению симптомов биполярного расстройства.
- Убедитесь, что ваш врач знает обо всех ваших заболеваниях.
- Если вы заболели каким-либо гриппоподобным вирусом или у вас поднялась температура, проконсультируйтесь с врачом, чтобы узнать, необходимы ли какие-либо изменения в дозировке лития.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

- Будьте осторожны, чтобы не обезвоживаться во время тренировки, в жаркую погоду или в любое время, когда вы сильно потеете (например, в сауне и джакузи). Потеря воды и соли из вашего тела может привести к повышению концентрации лития в крови.
- Сообщите своему врачу или фармацевту обо всех других лекарствах, которые вы принимаете, включая продукты, отпускаемые без рецепта.
- Не пейте алкоголь, принимая это лекарство.
- Сообщите своему врачу, если лекарство не работает или ваше состояние ухудшается.
- Проконсультируйтесь с врачом, если вы думаете, что можете быть беременны.
- Проконсультируйтесь с врачом перед грудным вскармливанием.
- *Если у вас есть какие-либо вопросы относительно этого лекарства, не стесняйтесь обращаться к врачу, фармацевту или медсестре.*

Информация для пациентов о психостимуляторах

Название вашего лекарства: _____

Важно: следующая информация предназначена для дополнения, а не замены клинического опыта и суждений вашего врача, фармацевта или другого медицинского работника. Это не означает, что использование препарата безопасно, уместно или эффективно для вас. Данная информация содержит ограниченные и общие данные о лекарствах и не является исчерпывающей. Здесь перечислены не все способы применения, побочные эффекты, меры предосторожности или лекарственные взаимодействия. Ваш врач или фармацевт предоставит более полные официальные данные. Обязательно проконсультируйтесь с врачом, прежде чем использовать этот препарат.

Применение

Психостимуляторы используются в основном для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) у детей и взрослых. Эти препараты также одобрены для лечения нарколепсии.

Хотя в настоящее время они не разрешены для лечения резистентной депрессии, психостимуляторы оказались полезными при лечении этого состояния.

Врач может решить использовать это лекарство по причине, не указанной здесь. Если вы не уверены, для чего назначают это лекарство, спросите у врача.

Как принимать

Принимать по назначению, обычно начиная с утра, до 3 раз в день. Некоторые побочные эффекты можно уменьшить, если принимать лекарство во время еды. Лучше всего принимать его примерно в одно и то же время каждый день. Дозировка зависит от вашего состояния здоровья и реакции на терапию.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Пропуск приема

Если вы пропустите прием, примите препарат, как только вспомните. Однако, если это близко ко времени приема следующей дозы или на следующий день, пропустите и продолжите свой обычный график приема. *Не удваивайте дозу, чтобы наверстать упущенное.*

Побочные эффекты

Побочные эффекты в той или иной степени возникают у всех лекарств. Обычно они несерьезны и встречаются не у всех людей. Иногда они могут возникать до того, как проявляется польза от лекарства. Большинство побочных эффектов со временем уменьшатся или исчезнут. Если побочный эффект сохраняется, поговорите с врачом о корректировке лечения.

Распространенные побочные эффекты, о которых следует сообщить врачу при следующем приеме, включают проблемы со сном, нервозность, возбудимость, потерю аппетита, потерю веса, учащение пульса и артериального давления, головную боль, тошноту или изжогу, сухость во рту и головокружение.

Немедленно сообщите своему врачу, если возникнут какие-либо из следующих маловероятных, но серьезных побочных эффектов: мышечные подергивания или тики, быстрое или нерегулярное сердцебиение, постоянная пульсирующая головная боль, боли во рту, деснах или горле, сыпь, необычные кровоподтеки или кровотечения, тошнота и рвота, желтый оттенок глаз или кожи, серьезное возбуждение или беспокойство, *переключение настроения на необычное состояние счастья или раздражительности, другие колебания настроения.* Сообщите своему врачу о любых других побочных эффектах, не перечисленных выше.

Лекарственные взаимодействия

Поскольку психостимуляторы могут изменять действие других лекарств или на них могут влиять другие лекарства, всегда консультируйтесь с врачом либо фармацевтом, прежде чем принимать другие медикаменты, включая лекарства, отпускаемые без рецепта, такие как средства от простуды. Сообщите всем лечащим или обследующим вас врачам и стоматологам, что вы принимаете психостимуляторы.

Меры предосторожности

- Прежде чем принимать препарат, сообщите своему врачу или фармацевту, есть ли у вас аллергия на него (если известно) или какие-либо другие аллергии.
- Не увеличивайте и не уменьшайте дозу без консультации с врачом.
- *Если у вас есть какие-либо вопросы относительно этого лекарства, не стесняйтесь обращаться к врачу, фармацевту или медсестре.*

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Информация для пациентов о нейролептиках

Название вашего лекарства: _____

Важно: следующая информация предназначена для дополнения, а не замены клинического опыта и суждений вашего врача, фармацевта или другого медицинского работника. Это не означает, что использование препарата безопасно, уместно или эффективно для вас. Данная информация содержит ограниченные и общие данные о лекарствах и не является исчерпывающей. Здесь перечислены не все способы применения, побочные эффекты, меры предосторожности или лекарственные взаимодействия. Ваш врач или фармацевт предоставит более полные официальные данные. Обязательно проконсультируйтесь с врачом, прежде чем использовать этот препарат.

Применение

Нейролептики применяются для лечения определенных психических состояний или расстройств настроения, таких как шизофрения и биполярная мания. Они помогают восстановить баланс определенных природных химических веществ в мозге (нейротрансмиттеров). Некоторые из преимуществ постоянного применения этих лекарств включают снижение нервозности, улучшение концентрации и уменьшение эпизодов спутанности сознания.

Как принимать

Принимать точно по назначению, обычно один раз в день, независимо от приема пищи. Медленно вставайте, особенно сразу после приема этого лекарства, чтобы избежать головокружения. Дозировка зависит от вашего состояния здоровья и реакции на терапию. Принимайте это лекарство регулярно, чтобы получить от него максимальную пользу. Не забывайте принимать его в одно и то же время каждый день.

Пропуск приема

Если вы пропустите прием, примите препарат, как только вспомните. Однако, если это близко ко времени приема следующей дозы или на следующий день, пропустите и продолжите свой обычный график приема. *Не удваивайте дозу, чтобы наверстать упущенное.*

Побочные эффекты

Побочные эффекты в той или иной степени возникают у всех лекарств. Обычно они несерьезны и встречаются не у всех людей. Иногда они могут возникать до того, как проявляется польза от лекарства. Большинство побочных эффектов со временем уменьшатся или исчезнут. Если побочный эффект сохраняется, поговорите с врачом о корректировке лечения.

Распространенные побочные эффекты, о которых следует сообщить врачу на следующем приеме, включают головокружение, боль в животе, сухость во рту, запор, увеличение веса и сонливость. Если какой-либо из этих эффектов сохраняется или ухудшается, немедленно сообщите об этом своему врачу или фармацевту.

Чтобы свести к минимуму головокружение или обмороки, медленно вставайте при подъеме из положения сидя или лежа, особенно когда вы только начинаете принимать это лекарство.

Немедленно сообщите врачу, если возникнут какие-либо из следующих маловероятных, но серьезных побочных эффектов: учащенное сердцебиение, отек лодыжек или ног, возбуждение, спутанность сознания, беспокойство, слабость, трудности с речью, онемение или покалывание рук или ног, трудности при ходьбе (аномальная походка), болезненные менструации, розовая моча, тремор, мышечный спазм или ригидность мышц, боль в груди, желтый цвет глаз или кожи, односторонняя слабость, внезапные изменения зрения или другие проблемы с глазами, головная боль, болезненное мочеиспускание, судороги или затрудненное глотание.

Этот препарат редко вызывает повышение уровня сахара в крови, что может вызвать или усугубить диабет. Высокий уровень сахара в крови в редких случаях может вызвать серьезные (иногда смертельные) состояния, такие как диабетическая кома. Немедленно сообщите своему врачу, если у вас появятся симптомы высокого уровня сахара в крови, такие как необычно повышенная жажда и мочеиспускание.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Если у вас уже есть диабет, регулярно проверяйте уровень сахара в крови.

Этот препарат также может вызвать значительное увеличение веса и повышение уровня холестерина (или триглицеридов) в крови. Эти эффекты, наряду с диабетом, могут увеличить риск развития сердечных заболеваний. Обсудите риски и преимущества лечения с врачом.

Это лекарство может в редких случаях вызывать серьезное заболевание, называемое злокачественным нейролептическим синдромом (ЗНС). Немедленно сообщите своему врачу, если у вас появятся какие-либо из следующих симптомов: лихорадка, ригидность мышц, спутанность сознания, потливость или быстрое или нерегулярное сердцебиение.

В редких случаях нейролептики вызывают состояние, известное как поздняя дискинезия. В некоторых случаях это состояние может быть постоянным. Немедленно сообщите своему врачу, если у вас появятся какие-либо необычные или неконтролируемые движения (особенно лица или языка).

Сообщите своему врачу о любых других побочных эффектах, не перечисленных выше.

Лекарственные взаимодействия

Прежде чем принимать это лекарство, сообщите своему врачу или фармацевту обо всех лекарствах, отпускаемых по рецепту, а также о безрецептурных или растительных препаратах, которые вы используете, особенно о карбамазепине, флувоксамине, омепразоле, рифампине, препаратах от высокого кровяного давления и от болезни Паркинсона.

Сообщите о медикаментах, вызывающих сонливость, потому что данный эффект будет усиливаться при их приеме в сочетании с этим лекарством.

Не начинайте и не прекращайте прием каких-либо лекарств без одобрения врача или фармацевта.

Меры предосторожности

- Прежде чем принимать препарат, сообщите своему врачу или фармацевту, есть ли у вас аллергия на него (если известно) или какие-либо другие аллергии.

- Не увеличивайте и не уменьшайте дозу без консультации с врачом.
- Этот препарат может вызвать у вас головокружение или сонливость. Будьте осторожны при выполнении таких действий, требующих внимательности, как езда на велосипеде, вождение автомобиля или работа с механизмами.
- Избегайте алкогольных напитков.
- Избегайте чрезмерного количества кофеина.
- Это лекарство может увеличить склонность к тепловому удару. Избегайте действий, которые могут привести к перегреву (например, выполнение напряженной работы, занятия спортом в жаркую погоду и джакузи).
- Не делитесь этим лекарством с другими.
- Лабораторные и/или медицинские анализы (такие как уровень сахара в крови натощак, вес, артериальное давление, уровень холестерина/триглицеридов в крови и тесты функции печени) следует проводить периодически, чтобы отслеживать ваш прогресс и проверять наличие побочных эффектов. Обратитесь к врачу для получения более подробной информации.
- Регулярно посещайте офтальмолога и проверяйте наличие любых маловероятных, но возможных проблем с глазами.
- *Если у вас есть какие-либо вопросы относительно этого лекарства, не стесняйтесь обращаться к врачу, фармацевту или медсестре.*

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Информация для пациентов о снотворных средствах

Название вашего лекарства: _____

Важно: следующая информация предназначена для дополнения, а не замены клинического опыта и суждений вашего врача, фармацевта или другого медицинского работника. Это не означает, что использование препарата безопасно, уместно или эффективно для вас. Данная информация содержит ограниченные и общие данные о лекарствах и не является исчерпывающей. Здесь перечислены не все способы применения, побочные эффекты, меры предосторожности или лекарственные взаимодействия. Ваш врач или фармацевт предоставит более полные официальные данные. Обязательно проконсультируйтесь с врачом, прежде чем использовать этот препарат.

Применение

Для лечения нарушений сна, таких как бессонница, ночные кошмары и другие расстройства, используются препараты различных классов. Это могут быть седативные снотворные ("Амбиен", "Лунеста", "Ресторил"), некоторые антидепрессанты ("Тразодон", "Ремерон", "Доксепин"), антигистаминные препараты ("Вистарил", "Бенадрил") и другие. Каждый класс работает по-своему, но у них общий основной эффект — седативный. Некоторые из преимуществ применения включают улучшение качества и количества сна, снижение дневной усталости и устранение или уменьшение ночных кошмаров.

Как принимать

Принимать по назначению, обычно один раз в день примерно за 30–60 мин. до сна. Дозировка зависит от вашего состояния здоровья, реакции на терапию, возраста и, возможно, веса. Используйте это лекарство, как предписано вашим врачом. Важно, чтобы между приемом препарата и запланированным временем пробуждения прошло не менее 8 часов. Снотворные препараты часто используются "по мере необходимости", а не каждый день. Проконсультируйтесь с врачом, если вы не знаете, как принимать лекарство. Важно, чтобы вы были готовы ко сну, прежде чем принимать препарат.

Побочные эффекты

Побочные эффекты в той или иной степени возникают у всех лекарств. Обычно они несерьезны и встречаются не у всех людей. Иногда они могут возникать до того, как проявляется польза от лекарства. Большинство побочных эффектов со временем уменьшатся или исчезнут. Если побочный эффект сохраняется, поговорите с врачом о корректировке лечения.

Общие побочные эффекты, о которых следует сообщить врачу при следующем приеме, включают головокружение, сухость во рту, запор, яркие сны или ночные кошмары либо увеличение веса. Вы должны немедленно сообщить своему врачу или фармацевту, если вы переживаете дневную сонливость, трудности с пробуждением, провалы в памяти или суицидальные мысли.

Чтобы свести к минимуму головокружение или обмороки, медленно вставайте при подъеме из положения сидя или лежа, особенно когда только начинаете принимать это лекарство.

Немедленно сообщите своему врачу, если возникнут какие-либо из следующих маловероятных, но серьезных побочных эффектов: учащенное или нерегулярное сердцебиение, отек лодыжек или ног, возбуждение, спутанность сознания, беспокойство, слабость, трудности с речью, онемение или покалывание рук или ног, трудности при ходьбе (аномальная походка), болезненные менструации, эрекция, продолжающаяся более 4 часов, розовая моча, тремор, мышечный спазм или ригидность мышц, боль в груди, пожелтение глаз или кожи, односторонняя слабость, внезапные изменения зрения или другие проблемы с глазами, головная боль, болезненное мочеиспускание, судороги или трудности с глотанием.

Сообщите своему врачу о любых других побочных эффектах, не перечисленных выше.

Лекарственные взаимодействия

Прежде чем применять это лекарство, сообщите своему врачу или фармацевту обо всех медикаментах, отпускаемых по рецепту, безрецептурных или растительных продуктах, которые принимаете, особенно об антидепрессантах, антигистаминных препаратах, седативных средствах (например, бензодиазепинах) и лекарствах с известным побочным эффектом сонливости.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Не начинайте и не прекращайте прием каких-либо лекарств без одобрения врача или фармацевта.

Меры предосторожности

- Прежде чем принимать препарат, сообщите своему врачу или фармацевту, есть ли у вас аллергия на него (если известно) или какие-либо другие аллергии.
- Не увеличивайте и не уменьшайте дозу без консультации с врачом.
- Не принимайте чаще, чем предписано.
- Этот препарат может вызвать у вас головокружение или сонливость; не занимайтесь деятельностью, требующей внимательности, такой как езда на велосипеде, вождение автомобиля или работа с механизмами.
- Избегайте алкогольных напитков.
- Не принимайте вместе со снотворными, отпускаемыми без рецепта.
- Не делитесь этим лекарством с другими.
- *Если у вас есть какие-либо вопросы относительно этого лекарства, не стесняйтесь обращаться к врачу, фармацевту или медсестре.*

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Список литературы

1. Abbasi, S.H., F. Hosseini, A. Modabbernia, M. Ashrafi, S. Akhondzadeh. 2012. Effect of celecoxib addon treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders* 141(2-3):308–314.
2. Ahearn, E.P., A. Krohn, K.M. Connor, et al. 2003. Pharmacologic treatment of PTSD: A focus on antipsychotic use. *Annals of Clinical Psychiatry* 15(3-4):193–201.
3. Ahearn, E.P., E. Winston, M. Mussey, J.R.T. Davidson. 2003. Atypical antipsychotics, improved intrusive symptoms in patients with PTSD. *Military Medicine* 168(9):x–xi.
4. Akhondzadeh, S., S. Jafari, F. Raisi, A.A. Nasehi, A. Ghoreishi, B. Salehi, S. Mohebbi-Rasa, M. Raznahan, A. Kamalipour. 2009. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: A double blind and placebo controlled trial. *Depression and Anxiety* 26(7):607–611.
5. Akiskal, H.S. 1996. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: Beyond DSM-IV. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 16(Suppl):4S–14S.
6. Akiskal, H.S., C.L. Bowden. 2000. *The spectrum of bipolarity*. Symposium conducted at the American Psychiatric Association 153rd Annual Meeting, Chicago, IL, May.
7. Akiskal, H.S., G.B. Cassano, eds. 1997. *Dysthymia and the Spectrum of Chronic Depression*. New York: Guilford Press.
8. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2001. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40:4S–23S.

9. American Psychiatric Association (APA). 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association.
10. American Psychiatric Association (APA). 2002. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder (Revision). *American Journal of Psychiatry* 159(Suppl 4):1–50.
11. American Society of Health Systems Pharmacists. 2000. *American Hospital Formulary Service Drug Information*. Bethesda, MD: American Society of Health Systems Pharmacists.
12. American Society of Health Systems Pharmacists. 2004. *American Hospital Formulary Service Drug Information*. Bethesda, MD: American Society of Health Systems Pharmacists.
13. American Society of Health Systems Pharmacists. 2008. *American Hospital Formulary Service Drug Information*. Bethesda, MD: American Society of Health Systems Pharmacists.
14. American Society of Health Systems Pharmacists. 2016. *American Hospital Formulary Service Drug Information*. Bethesda, MD: American Society of Health Systems Pharmacists.
15. Arndt, S., R.J. Alliger, N.C. Andreasen. 1991. The distinction of positive and negative symptoms: The failure of a two-dimensional model. *British Journal of Psychiatry* 158:340–45.
16. Aursnes, I., I.F. Tvete, J. Gaasemyr, B. Natvig. 2005. Suicide attempts in clinical trials with paroxetine randomized against placebo. *BMC Medicine* 3:14 (electronic journal) Standard number: 1741–7015. Journal identifier: 101190723.
17. Ayd, F.J. 2000. Evaluating interactions between herbal and psychoactive medications. *Psychiatric Times*, December, 45–47.
18. Ballenger, J.C., R.M. Post. 1980. Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment. *American Journal of Psychiatry* 137:782–790.
19. Barkley, R.A. 2000. *Taking Charge of ADHD*. New York: Guilford Press.
20. Barnes, N.M., T. Sharp. 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38:1083–1152.
21. Barnhart, W.J., E.H. Makela, M.J. Latocha. 2004. SSRI-induced apathy syndrome: A clinical review. *Journal of Psychiatric Practice* 10(3):196–199.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

22. Baroni, A., J.R. Lunsford, D.A. Luckenbaugh, K.E. Towbin, E. Leibenluft. 2009. Practitioner review: The assessment of bipolar disorder in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 50:203–215.

23. Baxter, L.R., J.M. Schwartz, K.S. Bergman, M.P. Szuba, B.H. Guze, J.C. Marriotta, et al. 1992. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 49:681–689.

24. Beasley, C.M., B.E. Dornseif. 1991. Fluoxetine and suicide: A meta-analysis of controlled trials of treatment of depression. *British Medical Journal* 303:685–692.

25. Beaubrun, G., G.E. Gray. 2000. A review of herbal medicines for psychiatric disorders. *Psychiatric Services* 51(9):1130–1134.

26. Beck, A.T. 1976. *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. New York: International Universities Press.

27. Behar, E., I.D. DiMarco, E.B. Hekler, J. Mohlman, A.M. Staples. 2009. Current theoretical models of generalized anxiety disorder (GAD): Conceptual review and treatment implications. *Journal of Anxiety Disorders* 23(8):1011–1023.

28. Beitman, B.D., G.L. Klerman, eds. 1991. *Integrating Pharmacotherapy and Psychotherapy*. Washington, DC: American Psychiatric Press.

29. Belicki, D., K. Belicki. 1982. Nightmares in a university population. *Sleep Research* 11:116.

30. Belvederi-Murri, M., D. Prestia, V. Mondelli, C. Pariante, S. Patti, B. Olivieri, C. Arzani, M. Masotti, M. Respino, M. Antonioli, L. Vassallo, G. Serafini, G. Perna, M. Pompilli, M. Amore. 2016. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 63:327–342.

31. Bender, K.J., ed. 1993. Narcotic antagonist for alcoholism. *Psychotropics* 13:6–8.

32. Benet, L.Z., D.L. Kroetz, L.B. Sheiner. 1996. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In Goodman and Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, A.G. Gilman, eds. New York: McGraw-Hill.

33. Benet, L.Z., J.R. Mitchell, L.B. Sherner. 1990a. General principles. In Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. A.G. Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies, P. Taylor, eds. New York: Pergamon Press.

34. Benet, L.Z., J.R. Mitchell, L.B. Sherner. 1990b. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. A.G. Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies, P. Taylor, eds. New York: Pergamon Press.

35. Berigan, T.R., A. Holzgang. 1995. Valproate as an alternative in post-traumatic stress disorder: A case report. *Military Medicine* 160(6):318.

36. Berridge, M.J. 2014. Calcium signaling and psychiatric disease: Bipolar disorder and schizophrenia. *Cell and Tissue Research* 357(2):477–492.

37. Bhalla, U.S., R. Iyengar. 1999. Emergent properties of networks of biological signaling pathways. *Science* 283:381–387.

38. Bhaskar, S., D. Hemavathy, S. Prasad. 2016. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 5(4):780–784.

39. Bieck, P.R., K. Antonin. 1988. Oral tyramine pressor test and the safety of monoamine oxidase inhibitor drugs: Comparison of brofaromine and tranylcypromine in healthy subjects. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 8:237–245.

40. Biederman, J., T. Wilens, T.J. Spencer, M. Harding, D. O'Donnell, S. Griffin. 1999. Pharmacotherapy for ADD reduces risk for substance abuse disorder. *Pediatrics* 104(2):20.

41. Bixler, E.O., A. Kales, C.R. Soldatos, J.D. Kales, S. Healey. 1979. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *American Journal of Psychiatry* 136(10):1257–1262.

42. Bleuler, M. 1968. Prognosis of schizophrenic psychoses: A summary of personal research. In *The Schizophrenias*. F. Flach, ed. New York: Norton.

43. Bly, R. 1990. *Iron John*. Reading, MA: Addison-Wesley Publishing.

44. Bochus, S.E., J.E. Kleinman. 1996. The neuropathology of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 57(Suppl):72–83.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

45. Bogenschutz, M.P., G.H. Nurnberg. 2004. Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 65(1):104–109.

46. Bosman, R.C., R.C. Waumans, G.E. Jacobs, R.C. Oude Voshaar, A.D.T. Muntingh, N.M. Batelaan, A.J.L.M. van Balkom. 2018. Failure to respond after reinstatement of antidepressant medication: A systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics* 87:268–275.

47. Bowden, C.L. 2003. Rapid cycling disorder. *Medscape Psychiatry and Mental Health* 8(1), `www.medscape.com`.

48. Bowden, C.L., A.M. Brugger, A.C. Swann, J.R. Calabrese, P.G. Janicak, F. Petty, et al. 1994. Efficacy of divalproex vs. lithium, placebo in the treatment of mania. *Journal of the American Medical Association* 271:918–924.

49. Bowes, M. 2001. OCD: Will immunotherapy succeed where other approaches have failed? *Neuropsychiatry Reviews* 2:1–25.

50. Bowlby, J. 1986. *Attachment and Loss*. New York: Basic Books.

51. Brady, K., T. Pearlstein, G.M. Asnis, D. Baker, B. Rothbaum, C.R. Sikes, et al. 2000. Efficacy and safety of sertraline treatment of post-traumatic stress disorder: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 283:1837–1844.

52. Bridge, J., S. Iyengar, et al. 2007. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 297(15):1683–1696.

53. Briggs, G.G. 1992. Drugs in pregnancy and lactation. In *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 5th ed. M.A. Koda-Kimble, L.Y. Young, W.A. Kradjan, B.J. Guglielmo, eds. Vancouver, WA: Applied Therapeutics.

54. Briggs, G.G., R.K. Freeman, S.J. Yaffe. 2008. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

55. Brotman, A. 1992. *Practical Reviews in Psychiatry* (audiotape). Birmingham, AL: Educational Reviews.

56. Brown, C.S., S.G. Bryant. 1992. Major depressive disorders. In *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 5th ed. M.A. Koda-Kimble,

L.Y. Young, W.A. Kradjan, B.J. Guglielmo, eds. Vancouver, WA: Applied Therapeutics.

57. Brown, S.A., M.A. Schuckit. 1988. Changes in depression among abstinent alcoholics. *Journal of the Study of Alcoholism* 49:412–417.

58. Brown University. 2004. Experts, parents weigh in at FDA's public hearing on SSRI safety. *Child and Adolescent Psychopharmacology* Update 6(3):1–3.

59. Brzezinski, A., M.G. Vangel, R.J. Wurtman, G. Norrie, I. Zhdanova, A. Ben-Shushan, I. Ford. 2005. Effects of exogenous melatonin on sleep: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 9(1):41–50.

60. Burton, T.M. 1991. *Antidepression drug of Eli Lilly loses sales after attack by sect.* Wall Street Journal, April 19, A1-A2.

61. Calabrese, J.R., S.H. Fatemi, M. Kujawa, M.J. Woyshville. 1996. Predictors of response to mood stabilizers. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 16(Suppl):24S–31S.

62. Canning, J.E., S. Burton, B. Hall. 2012. Lithium and valproate-induced tremors. *Mental Health Clinician* 1(7):174–176.

63. Canton, J., K.M. Scott, P. Glue. 2012. Optimal treatment of social phobia: Systematic review and metaanalysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 8:203–215.

64. Carhart-Harris, R.L., G.M. Goodwin. 2017. The therapeutic potential of psychedelic drugs: Past, present, and future. *Neuropsychopharmacology* 42(11):2105–2113.

65. Carlson, G.A., F.K. Goodwin. 1973. The stages of mania. *Archives of General Psychiatry* 28:221–28.

66. Carpenter, W.T., T.E. Hanlon, D.W. Heinrichs, A.T. Summerfelt, B. Kirkpatrick. J. Levine, et al. 1990. Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients: Outcome results. *American Journal of Psychiatry* 147:1138–1148.

67. Casement, M.D., L.M. Swanson. 2012. A meta-analysis of imagery rehearsal for post-trauma nightmares: Effects on nightmare frequency, sleep quality, and posttraumatic stress. *Clinical Psychology Review* 32(6):566–574.

68. Castellanos, F.X., P.P. Lee, W. Sharp, N.O. Jeffries, D.K. Greenstein, L.S. Clasen, et al. 2002. Developmental trajectories of brain volume

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association* 288(14):1740–1748.

69. Cauffield, J.S. 2000. The psychosocial aspects of complementary and alternative medicine. *Pharmacotherapy* 20:1289–1294.

70. Center for Science in the Public Interest. Caffeine Chart. `https://cspinet.org/eating-healthy/ingredients-ofconcern/caffeine-chart`.

71. Chang, D.M. 2000. Lithium as a neuroprotective drug in vivo and in vitro: Mechanisms and implications. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 3(Suppl):S11.

72. Charlab, R., L. Zhang. 2013. Pharmacogenomics: Historical perspective and current status. *Pharmacogenomics: Methods and Protocols* 3–22.

73. Ciccarone, D. 2011. Stimulant abuse: Pharmacology, cocaine, methamphetamine, treatment, attempts at pharmacotherapy. *Primary Care* 38(1):41–58.

74. Cipriani, A., K. Reid, A.H. Young, K. Macritchie, J. Geddes. 2013. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10:CD003196.

75. Clarke, T.C., Black, L.I., Stussman, B.J., Barnes, P.M., Nahin, R.L. 2015. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002-2012. *National Health Statistics Report* (79):1–16.

76. Clayton, A.H., J.F. Pradko, H.A. Montano, C.B. Ledbetter, et al. 2002. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry* 63:357–66.

77. Clerc, G.E., P. Ruimy, J. Verdeau-Palles. 1994. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *International Journal of Clinical Psychopharmacology* 9:139–43.

78. Clothier, J., A.C. Swann, T. Freeman. 1992. Dysphoric mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 12(Suppl):13S–22S.

79. Coccaro, E.F. 1998. Clinical outcome of psychopharmacologic treatment of borderline and schizotypal personality disordered subjects. *Journal of Clinical Psychiatry* 59(Suppl):130–35.

80. Coghill, D. 2003. Current issues in child and adolescent psychopharmacology. Part 2: Anxiety and obsessive-compulsive disorders, autism, Tourette's and schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 9:289–299.

81. Cohen, L.S., V.L. Heller, J.F. Rosenbaum. 1989. Treatment guidelines for psychotropic drug use in pregnancy. *Psychosomatics* 30:25–33.

82. Connell, R., K. Zeier, C.J. Thomas. 2013. A review of atypical antipsychotics and their utility in posttraumatic stress disorder. *Mental Health Clinician* 2(7):187–194.

83. Connor, K.M., S.M. Sutherland, L.A. Tupler, M.L. Malik, J.R. Davidson. 1999. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder: Randomized, double-blind study. *British Journal of Psychiatry* 175:17–22.

84. *Consumer Reports.* 2000. Emotional aspirin? December, 60–62.

85. Contreras, J., L. Hare, B. Camarena, D. Glahn, A. Dassori, R. Medina, et al. 2009. The serotonin transporter 5-HTTPR polymorphism is associated with current and lifetime depression in persons with chronic psychotic disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119:117–127.

86. Cook, E.H., K.D. Wagner, J.S. March, J. Biederman, P. Landau, R. Wolkow, M. Messig. 2001. Longterm sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40:1175–1181.

87. Cornelius, J.R., P.H. Soloff, J.M. Perel, R.F. Ulrich. 1991. A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderline patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 11:116–120.

88. Cowdry, R.W., D.L. Gardner. 1988. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. *Archives of General Psychiatry* 45:111–119.

89. Cowley, G., K. Springer, E.A. Leonard, K. Robins, J. Gorden. 1990. The promise of Prozac. *Newsweek*, March 26, 38–41.

90. Cruceanu, C., J.F. Schmouth, S.G. Torres-Platas, J.P. Lopez, A. Ambalavanan, E. Darcq, et al. 2018. Rare susceptibility variants for bipolar disorder suggest a role for G protein-couple receptors. *Molecular Psychiatry* 23(10):2050–2056.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

91. Crutchfield, J.P., J. Farmer, N.H. Packard, R. Shaw. 1986. Chaos. *Scientific American* 255:46–57.

92. Cubała, W.J., A. Gabrielsson. 2014. Sleep-related amnestic behaviors due to zolpidem. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 24(2):188–194.

93. Daly, A.K., B.P. King, J.B. Leathart. 2006. Genotyping for cytochrome P450 polymorphisms. *Methods in Molecular Biology* 320:193–207.

94. Davidson, J., H. Kudler, R. Smith, S.L. Mahorney, et al. 1990. Treatment of PTSD with amitriptyline and placebo. *Archives of General Psychiatry* 47:259–266.

95. Davidson, J., S. Roth, E. Newman. 1991. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress* 4:419–423.

96. Davidson, S.R. 2003. Treatment of PTSD: The impact of paroxetine. *Psychopharmacology Bulletin* 37(Suppl 1): 76–88.

97. Davis, K., R. Kahn, G. Ko, M. Davidson. 1991. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry* 148:1474–1484.

98. Deckert, G. 1985. Advances in neuro-biology. Paper presented at *Continuing Education Advanced Psychiatric Update*, San Francisco, CA.

99. de Leon, J. 2009. The future (or lack of future) of personalized prescription in psychiatry. *Phamacological Research* 59:81–89.

100. Deltito, J.A. 1993. The effect of valproate on bipolar spectrum temperamental disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 54:301–304.

101. Department of Veterans Affairs/Department of Defense Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults. 2010. `http://healthquality.va.gov`.

102. DerMarderosian, A., J.A. Beutler. 2008. *The Review of Natural Products*. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health.

103. Dilsaver, S.C., A.C. Swann, A.M. Shoaib, T.C. Bowers, et al. 1993. Depressive mania associated with nonresponse to antimanic agents. *American Journal of Psychiatry* 150:1548–1551.

104. Donnelly, C.L. 2003. Pharmacologic treatment approaches for children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 12(2):251–269.

105. Drent, M.L., E.A. van der Veen. 1993. Lipase inhibition: A novel concept in the treatment of obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 17:241–244.

106. Drozda, K., D.J. M ller, J.R. Bishop. 2014. Pharmacogenomic testing for neuropsychiatric drugs: Current status of drug labeling, guidelines for using genetic information, and test options. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 34(2):166–184.

107. *Drug Information for the Health Care Professional.* 2007. USP DI vol. I: Drug Information for the Health Care Professional. Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex.

108. Eisenberg, D.M., R.B. Davis, S.L. Ettner, S. Appel, et al. 1998. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997. *Journal of the American Medical Association* 280:1569–1575.

109. Emslie, G.J., T.C. Mayes. 2001. Mood disorders in children and adolescents: Psychopharmacological treatment. *Biological Psychiatry* 49:1082–1090.

110. Ereshefsky, L., A.L. Richards. 1992. Psychoses. In *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 5th ed. M.A. Koda-Kimble, L.Y. Young, W.A. Kradjan, B.J. Guglielmo, eds. Vancouver, WA: Applied Therapeutics.

111. Evans, D.L., M.J. Byerly, R.A. Greer. 1995. Secondary mania: Diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 56(Suppl):31–37.

112. Eysenck, H.J. 1965. The effects of psychotherapy: An evaluation. *Journal of Consulting Psychology* 16:319–324.

113. *Facts and Comparisons.* 2016. St. Louis, MO: Facts and Comparisons.

114. Falkowitz, S., N. Akbar, L. Greenhill. 2017. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In *Clinical Manual of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 3rd ed. M. McVoy, R.L. Findling, eds. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing.

115. Faravelli, C., C. Lo Sauro, L. Godini, L. Lelli, L. Benni, F. Pietrini, L. Lazzeretti, G.A. Talamba, G. Fioravanti, V. Ricca. 2012. Childhood stressful events, HPA axis, and anxiety disorders. *World Journal of Psychiatry* 2(1):13–25.

116. Fava, M., K.I. Anderson, J. Rusenbaum. 1993. Are thymoleptic-responsive "anger attacks" a discrete clinical syndrome? *Psychosouratics* 34(4):350–355.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

117. Fava, M., J.F. Rosenbaum. 1991. Suicidality and fluoxetine: Is there a relationship? *Journal of Clinical Psychiatry* 52:108–111.

118. Fava, M., M.E. Schmidt, S. Zhang, J. Gonzales, N.J. Raute, R. Judge. 2002. Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 2: Reinitiation of antidepressant treatment. *Psychotherapy and Psychosomatics* 71(4):195–199.

119. Feder, A., M. Parides, J.W. Murrough, et al. 2014. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 71(6):681–688.

120. Fesler, F.A. 1991. Valproate in combat-related post-traumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 52:361–364.

121. Flowers, C.R., D. Veenstra. 2004. The role of cost-effectiveness analysis in the era of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 22:481–493.

122. Food and Drug Administration. 2013. Guidance for industry clinical pharmacogenomics: Premarket evaluation in early-phase clinical studies and recommendations for labeling. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, Office of Communications.

123. Forster, P.L., F.B. Schoenfeld, C.R. Marmar, A.J. Lang. 1995. Lithium for irritability in post-traumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress* 8:143–149.

124. Frances, A.J. 1989. *Borderline Personality Disorder* (audiotape). New York: Guilford Publications.

125. Frances, A.J., P.H. Soloff. 1988. Treating the borderline patient with low-dose neuroleptics. *Hospital and Community Psychiatry* 39:246–248.

126. Frangou, S. 2011. Brain structural and functional correlates of resilience to bipolar disorder. *Frontiers in Human Neuroscience* 5:184.

127. Frank, J.D. 1991. *Persuasion and Healing*, 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

128. Freud, S. 1895. Project for a scientific psychology. In vol. 1 of *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud*. J. Strachey, ed. London: Hogarth Press, 1953.

129. Freud, S. 1917. Mourning and melancholia. In vol. 14 of *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud*. London: Hogarth Press, 1957.

130. Fuchs, T. 2004. Neurobiology and psychotherapy: An emerging dialogue. *Current Opinion in Psychiatry* 17(17):479–485.

131. Fugh-Berman, A. 2000. Herb-drug interactions. *Lancet* 355:134.

132. Gabbard, G. O. 2000. A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. *British Journal of Psychiatry* 177:117–122.

133. Gardner, D.L., R.W. Cowdry. 1986. Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 143:519–522.

134. Garlow, S.J., D.L. Musselman, C.B. Nemeroff. 1999. The neurochemistry of mood disorders clinical studies. In *Neurobiology of Mental Illness*. D.S. Charney, E.J. Nester, B.S. Bunney, eds. New York: Oxford University Press.

135. Geller, B., J.L. Craney, K. Bolhofner, M.P. DelBello, et al. 2003. Phenomenology and longitudinal course of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. In *Bipolar Disorder in Childhood and Early Adolescence*. B. Geller, M.P. DelBello, eds. New York: Guilford Press.

136. Geller, B., J.L. Craney, K. Bolhofner, M.J. Nickelsburg, et al. 2002. Two-year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *American Journal of Psychiatry* 159:927–933.

137. Geller, B., M.P. DelBello, eds. 2003. *Bipolar Disorder in Childhood and Early Adolescence*. New York: Guilford Press.

138. Geller, B., J.L. Luby, et al. 2012. A randomized controlled trial of risperidone, lithium and divalproex sodium for initial treatment of bipolar 1, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Archives of General Psychiatry* 69(5):515–528.

139. Geller, D.A., J. Biederman, B. Mullin, A. Martin, et al. 2003. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 160:1919–1928.

140. Gelpin, E., O. Bonne, D. Brandes, A.Y. Shalev. 1996. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: A prospective study. *Journal of Clinical Psychiatry* 57(9):390–394.

141. Gennaro, A.R. 1980. Inorganic pharmaceutical chemistry. In Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 16th ed. A. Osol, ed. Easton, PA: Mack.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

142. Ginkler, R.R., Werble, B., Drye, R.C. 1968. *The Borderline Syndrome: A Behavioral Study of Ego-Function.* New York: Basic Books.

143. Gitlin, M. 1993. Pharmacotherapy of personality disorders: Conceptual framework and lineal strategies. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13(5):343–353.

144. Gitlin, M. 1999. Lithium and the kidney: An updated review. *Drug Safety* 20:2331–2343.

145. Gitlin, M. 2002. *Depression Myths and Contrary Realities.* Los Angeles: Continuing Education Series, Department of Psychiatry, UCLA.

146. Gitlin, M. 2016. Lithium side effects and toxicity: Prevalence and management strategies. *International Journal of Bipolar Disorder* 4:27.

147. Glass, R.M. 2004. Treatment of adolescents with major depression: Contributions of a major trial. *Journal of the American Medical Association* 292(7):861–863.

148. Glazener, F.S. 1992. Adverse drug reactions. In Melmon and Morrelli's *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics*, 3rd ed. D.W. Nierenberg, ed. New York: McGraw-Hill.

149. Glue, P., S.M. Neehoff, N.J. Medlicott, A. Gray, G. Kibby, N. McNaughton. 2018. Safety and efficacy of maintenance ketamine treatment in patients with treatment-refractory generalised anxiety and social anxiety disorders. *Journal of Psychopharmacology* 32(6):663–667.

150. Goff, D.C., and J.T. Coyle. 2001. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 158(9):1367–1377.

151. Goldberg, J.F. 2000. Treatment guidelines: Current and future management of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 61(Suppl):12–18.

152. Goldberg, J.F., C.L. Ernst. 2018. *Managing the Side Effects of Psychotropic Medications*, 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Association.

153. Goldberg, J.F., M. Harrow, L.S. Grossman. 1995. Course and outcome in bipolar affective disorder: A longitudinal follow-up study. *American Journal of Psychiatry* 152:379–384.

154. Goldberg, S.C., S.C. Schulz, P.M. Schulz, R.J. Resnick, et al. 1986. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low dose thiothixene vs. placebo. *Archives of General Psychiatry* 43:680–686.

155. Goldsmith, D.R., A.J. Wagstaff, T. Ibbotson, C.M. Perry. 2003. Lamotrigine: A review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 63(19):2029–2050.

156. Goodman, A. 1991. Organic unit theory: The mind-body problem revisited. *American Journal of Psychiatry* 148:553–563.

157. Goodwin, F.K., K.R. Jamison. 1990. *Manic Depressive Illness*. New York: Oxford University Press.

158. Gordon, B. 1990. *I'm Dancing as Fast as I Can*. New York: Bantam.

159. Gottschalk, A., M.S. Bauer, P.C. Whybrow. 1995. Evidence of chaotic mood variation in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* 52:947–959.

160. Greenblatt, D.J., L.L. von Moltke, J.S. Harmatz, R.I. Shader. 1998. Drug interactions with newer antidepressants: Role of human cytochromes P450. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998(Suppl):19–27.

161. Guina, J., S.R. Rossetter, B.J. DeRhodes, R.W. Nahhas, R.S. Welton. 2015. Benzodiazepines for PTSD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Practice* 21(4):281–303.

162. Gur, R.E., P. Cowell, B.I. Turetsky, N. Gallacher, et al. 1998. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Archives of General Psychiatry* 55:145–152.

163. Haijma, S.V., N. Van Haren, W. Cahn, P.C.M.P. Koolschijn, H.E. Hulshoff Pol, R.S. Kahn. 2013. Brain volumes in schizophrenia: A meta-analysis in over 18000 subjects. *Schizophrenia Bulletin* 39(5):1129–1138.

164. Hall, R., M.K. Popkin, R. Devaul, L. Fairlace, S.K. Stickney. 1978. Physical illness presenting as psychiatric disease. *Archives of General Psychiatry* 35:1315–1320.

165. Hamilton, S.P. 2015. The promise of psychiatric pharmacogenomics. *Biological Psychiatry* 77(1):29–35.

166. Hammer, M., H. Ulmer, D. Horne. 1997. Buspirone potential of antidepressants in the treatment of PTSD. *Depression and Anxiety* 5:137–139.

167. Hamner, M.B., S.E. Deitsch, S.P. Brodrick, et al. 2003. Quetiapine treatment with patients with PTSD: An open trial of adjunctive therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23(1):15–20.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

168. Hanotin, C., F. Thomas, S.P. Jones, E. Leutenegger, et al. 1998. A comparison of sibutramine and dexfenfluramine in the treatment of obesity. *Obesity Research* 6:285–291.

169. Hansten, P.D., J.R. Horn. 1993. *Drug Interactions and Updates.* Vancouver, WA: Applied Therapeutics.

170. Hansten, P.D., J.R. Horn. 2009. *Drug Interactions Analysis and Management.* St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health.

171. Hardan, A., K. Johnson, C. Johnson, B. Hrecznyj. 1996. Case study: Risperidone treatment of children and adolescents with developmental disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 35:1551–1556.

172. Harlow, H.F., M.K. Harlow. 1971. Psychopathology in monkeys. In *Experimental Psychopathology.* H.D. Kimmal, ed. New York: Academic Press.

173. Harris, I. M. 2000. Regulatory and ethical issues with dietary suppements. *Pharmacotherapy* 20:1295–1302.

174. Harvey, P.D., R.S.E. Keefe. 2001. Studies of cognitive changes in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry* 158:176–184.

175. Heim, C., D.J. Newport, S. Heit, Y.P. Graham. 2000. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Journal of the American Medical Association* 284(5):592–597.

176. Heim, C., C.P. Nemeroff. 2002. Neurobiology of early life stress: Clinical studies. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 7(2):147–159.

177. Henderson, D.C. 1995. Psychopharmacological issues in the treatment of African Americans. Proceedings of the Second Symposium for Mental Health Professionals of Color, College of the Holy Cross. Worcester, MA. 97–106.

178. Heo, Y.A., S.T. Duggan. 2017. Lisdexamfetamine: A review of binge eating disorder. *CNS Drugs* 31(11):1015–1022.

179. Hidalgo, R.B., J.R. Davidson. 2000. Selective serotonin reuptake inhibitors in PTSD. *Journal of Psychopharmacology* 14(1):70–76.

180. Hidalgo, R.B., et al. 1999. Nefazodore in PTSD: Results from six open-label trials. *International Clinical Psychopharmacology* 14(2):61–68.

181. Hilger, E., C. Barnas, S. Kasper. 2003. Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder. *World Journal of Biological Psychiatry* 4(1):42–44.

182. Hillemacher, T. 2011. Biological mechanisms in alcohol dependence—new perspectives. *Alcohol and Alcoholism* 46(3):224–230.

183. Hirschfeld, R.M., F.K. Goodwin. 1988. Mood disorders. In *The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry*. J.A. Talbott, R.E. Hales, S.C. Yudofsky, eds. Washington, DC: American Psychiatric Press.

184. Hoch, P., P. Polatin. 1949. Pseudoneurotic forms of schizophrenia. *Psychiatric Quarterly* 23(2): 248–276.

185. Hoehn-Saric, R., J.R. Lipsey, D.R. McCloud. 1990. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 10:343–345.

186. Hoffman, R.E., T.H. McGlashan. 1997. Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated "voices" in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 154:1683–1689.

187. Hollander, E., J. Bartz, W. Chaplin, A. Phillip, J. Sumner, L. Soorya, et al. 2007. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biological Psychiatry* 61(4):498–503.

188. Hollister, L.E. 1992. Psychiatric disorders. In Melmon and Morrelli's *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics*, 3rd ed. K.L. Melmon, H.F. Morrelli, B.B. Hoffman, D.W. Nierenberg, eds. New York: McGraw-Hill.

189. Holma, I.A., K.M. Holma, T.K. Melartin, E.T. Isometsä. 2010. Treatment attitudes and adherence of psychiatric patients with major depressive disorder: A five-year prospective study. *Journal of Affective Disorders* 127(1):102–112.

190. Hori, A. 1998. Pharmacotherapy for personality disorders. *Clinical Neuroscience* 52(1):13–19.

191. Horowitz, M.J. 1976. *Stress Response Syndromes*. New York: Jason Aronson.

192. Howes, O.D., S. Kapur. 2009. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III—the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin* 35(3):549–562.

193. Howren, M.B., D.M. Lamkin, J. Suls. 2009. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 71(2):171–186.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

194. Hudson, J.I., S.L. McElroy, M.C. Ferreira-Cornwell, J. Radewonuk, M. Gasior. 2017. Efficacy of lisdexamfetamine in adults with moderate to severe binge-eating disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 74(9):903–910.

195. Hyman, S.E., and E.J. Nestler. 1996. Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action. *American Journal of Psychiatry* 153(2):151–162.

196. Ingelman-Sundberg, M., S.C. Sim, A. Gomez, and C. Rodriguez-Antona. 2007. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic, and clinical aspects. *Pharmacology & Therapeutics* 116:496–526.

197. Institute of Safe Medication Practices List of Error-Prone Abbreviations, Symbols, and Dose Designations. 2013. ISMP Medication Safety Alert! November, vol. 8, issue 24. Huntingdon Valley, PA.

198. Jacobsen, F.M. 1993. Low-dose valproate: A new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry* 54:229–234.

199. Jain, R. 2004. Single-action versus dual-action antidepressants. *The Primary Care Companion to the Journal of the Association of Medicine and Psychiatry* 6(1):7–11.

200. Jann, M.W. 1992. Anxiety. In *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 5th ed. M.A. Koda-Kimble, L.Y. Young, W.A. Kradjan, B.J. Guglielmo, eds. Vancouver, WA: Applied Therapeutics.

201. Jin, Y., Z. Desta, V. Stearns, B. Ward, et al. 2005. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute* 97:30–39.

202. Jinks, M.J., and R.H. Fuerst. 1992. Geriatric therapy. In *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 5th ed. M.A. Koda-Kimble, L.Y. Young, W.A. Kradjan, B.J. Guglielmo, eds. Vancouver, WA: Applied Therapeutics.

203. Johnson, G. 1998. Lithium: Early development, toxicity, and renal function. *Neuropsychopharmacology* 19: 200–205.

204. Johnson, J.A. 2003. Pharmacogenetics: Potential for individualized drug therapy through genetics. *Trends in Genetics* 19:660–666.

205. Johnston, A.M., J.M. Eagles. 1999. Lithium associated clinical hypothyroidism: Prevalence and risk factors. *British Journal of Psychiatry* 175:336–339.

206. Joint Commission on the Accreditation of Health Care Organizations. 2004. National Patient Safety Goal #2 (Communication). Oakbrook Terrace, IL.

207. Joseph, S. 1997. *Personality Disorders: New Symptom-Focused Only Therapy*. New York: Haworth Press.

208. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Journal of Clinical Psychiatry* 65:267–272.

209. Jureidini, J., C.J. Doecke, P.R. Mansfield, M.M. Haby, et al. 2004. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *British Medical Journal* 328:879–883.

210. Kagan, J. 1998. *Galen's Prophecy: Temperament in Human Nature*. New York: Basic Books.

211. Kane, J.M. 1990. Treatment programme and long-term outcome in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 82(Suppl):358:151–157.

212. Kapfhamner, H.P., H. Hippius. 1998. Pharmacotherapy in personality disorders. *Journal of Personality Disorders* 12(3):277–288.

213. Katzung, B.G. 2001. Basic principles. In *Basic and Clinical Pharmacology*. B.G. Katzung, ed. New York: McGraw-Hill.

214. Keck, P.E., S.L. McElroy. 1996. Outcome in the pharmacologic treatment of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 16(Suppl):15S–23S.

215. Keck, P.E., S.L. McElroy, K.C. Tugrul, J.A. Bennett. 1993. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *Journal of Clinical Psychiatry* 54:305–308.

216. Keller, M.B., P. Lavori, W. Coryell, J. Endicott, et al. 1993. Bipolar I: A five-year prospective follow-up. *Journal of Nervous and Mental Disease* 181:238–245.

217. Kelsoe, J.R., M.A. Spence, E. Loetscher, M. Foguet, et al. 2001. A genome survey indicates a possible susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 22. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 98:585–590.

218. Kempton, M.J., D. Stahl, S.C. Williams, L.E. DeLisi. 2010. Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophrenia Research* 120(1–3):54–62.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

219. Kessler, R.C., P. Berglund, O. Delmer, R. Jin, K.R. Merikangas, E.E. Walters. 2005. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry* 62(6):593–602.

220. Ketter, T.A., H.K. Manji, R.M. Post. 2003. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23(5):484–495.

221. Kety, S.S. 1975. Progress toward an understanding of the biological substrates of schizophrenia. In *Genetic Research in Psychiatry*. R.R. Fieve, ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

222. Kety, S.S., D. Rosenthal, T.H. Wender, F. Schulsinger. 1971. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *American Journal of Psychiatry* 128:302–306.

223. Kleiner, J., L. Altshuler, V. Hendrick, J.M. Hershman. 1999. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: Review of the literature and guidelines for treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 60:249–255.

224. Klerman, G.L., M.M. Weissman, B.J. Rounsaville, E. Chevron. 1984. *Interpersonal Psychotherapy of Depression*. New York: Basic Books.

225. Knipling, R., J. Wang. 1994. Crashes and fatalities related to driver drowsiness/fatigue. *Research Note from the Office of Crash Avoidance Research*, Nov.: 1–8. Washington, DC: National Highway Traffic Safety Administration.

226. Knoll, J.L., D.L. Garver, J.E. Ramberg, S.J. Kingsbury, et al. 1998. Heterogeneity of the psychoses: Is there a neurodegenerative psychosis? *Schizophrenia Bulletin* 24:365–379.

227. Koenig, A.M., E.S. Friedman, M.E. Thase. 2014. Integrating psychopharmacology and psychotherapy in mood disorders: major depression. In *Integrating Psychotherapy and Psychopharmacology: A Handbook for Clinicians*. I. Reis de Oliveira, T. Schwartz, S. Stahl, eds. New York: Routledge.

228. Kohler O., M.E. Benros, M. Nordentoft, M.E. Farkouh, R.L. Iyengar, O. Mors, J. Krogh. 2014. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 71(12):1381–1391.

229. Kohler, O., J. Krogh, O. Mors, M.E. Benros. 2016. Inflammation in depression and the potential for antiinflammatory treatment. *Current Neuropharmacology* 14(7):732–742.

230. Koran, L., H. Sox, K. Marton, S. Moltzen, et al. 1989. Medical evaluation of psychiatric patients: I. Results in a state mental health system. *Archives of General Psychiatry* 46:733–740.

231. Korn, M. 2000. Developments in the treatment of bipolar disorder. Symposium conducted at the 23rd Annual Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Montreal, Canada, July 23–27.

232. Kosfeld, M., M. Heinrichs, P.J. Zak, U. Fischbacher, E. Fehr. 2005. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 435(7042):673–676.

233. Kowatch, R.A., T. Suppes, T.J. Carmody, J.P. Bucci, et al. 2000. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of American Academy of Children and Adolescent Psychiatry* 39:713–720.

234. Kraemer, G.W., M.H. Ebert, S.R. Lake. 1984. Hypersensitivity to d-amphetamine several years after early social deprivation in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 82:266–271.

235. Kraepelin, E. 1921. *Textbook of Psychiatry*, 7th ed. (abstracted). Trans. Diefendorf. London: MacMillan, 1907.

236. Kramer, A.M. 2000. New advances in the use of lithium. Symposium conducted at the 23rd Annual Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Montreal, Canada, July 23–27.

237. Kramer, P.D. *Listening to Prozac*. London: Penguin Books, 1997.

238. Krashin, D., E.W. Oates 1999. Risperidone as an adjunct therapy for post-traumatic stress disorder. *Military Medicine* 164(8):605-606.

239. Kuczenski, R., et al. 2002. Exposure of adolescent rats to oral methylphenidate. *Journal of Neuroscience* 22:264–271.

240. LaFrance, W.C., E.C., Lauterbach, E.C. Coffey, C.E. Salloway, et al. 2000. The use of herbal alternative medicines in neuropsychiatry. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 12:177–192.

241. Langa, K.M., E.B. Larson, E.M. Crimmins, J.D. Faul, D.A. Levine, M.U. Kabeto, D.R. Weir 2017. A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Internal Medicine* 177(1):51–58.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

242. Laugsand, L.E., L.B. Strand, L.J. Vatten, I. Janszky, J.H. Bj rngaard. 2014. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries — The HUNT Study. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research* 37(11):1777–1786.

243. Le Doux, J. 1996. *The Emotional Brain*. New York: Simon and Schuster.

244. Lee, S., Y.K. Wing, K.C. Wong. 1992. Knowledge and compliance towards lithium therapy among Chinese psychiatric patients in Hong Kong. *Australia and New Zealand Journal of Psychiatry* 26:444–449.

245. Leucht, S., K. Komossa, C. Rummel-Kluge, C. Corves, H. Hunger, F. Schmid, C.A. Lobos, et al. 2009. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 166:152–163.

246. Lewis, T., F. Amini, R. Lennon. 2000. *A General Theory of Love*. New York: Random House.

247. Li, T., S. Jiang, M. Han, Z. Yang, J. Lv, C. Deng, Y. Yang. 2019. Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroendocrinology* 52:22–28.

248. Li, X., T.A. Ketter, M.A. Frye. 2002. Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: Are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? *Journal of Affective Disorders* 69(1–3):1–14.

249. Liddle, P.F., T.R.E. Barnes, D. Morris, S. Haque. 1989. Three syndromes in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 155(Suppl 7):119–122.

250. Lieber, I., Ott, M., hlund, L., et al. 2020. Lithium-associated hypothyroidism and potential for reversibility after lithium discontinuation: Findings from the LiSIE retrospective cohort study. *Journal of Psychopharmacology* 34(3):293–303.

251. Lieberman, J.A. 1999. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry* 46:729–739A.

252. Lieberman, J.A., J.M. Alvir, A. Koreen, S. Geisler, M. Chakos, B. Sheitman, M. Woerner. 1996. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 14:13S–21S.

253. Lieberman, J.A., T.S. Stroup, J.P. McEvoy, M.S. Swartz, R.A. Rosenheck, D.O. Perkins, et al. 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 353:1209–1223.

254. Liebowitz, M.R., D.F. Klein. 1979. Hysteroid-dysphoria. *Psychiatric Clinics of North America* 2:555–575.

255. Lindenmayer, J.P., P. Czobor, J. Volavka, L. Citrome, et al. 2003. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *American Journal of Psychiatry* 160(2):290–296.

256. Ling, W., L. Mooney, M. Torrington. 2012. Buprenorphine for opioid addiction. *Pain Management* 2(4):345–350.

257. Links, P.S., A. Boggild, N. Sarin. 2001. Psychopharmacology of personality disorders: Review and emerging issues. *Current Psychiatry Reports* 3(1):70–76.

258. Locher, C., Koechlin, H., Zion, S.R., Werner, C., Pine, D.S., Kirsch, I., et al. 2017. Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Placebo for Common Psychiatric Disorders Among Children and Adolescents: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA Psychiatry* 74(10):1011–1020.

259. Loebel, A.D., J.A. Lieberman, J.M.J. Alvir, D.I. Mayerhoff, et al. 1992. Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia. American *Journal of Psychiatry* 149:1183–1188.

260. Luby, E.D., J.S. Gottlieb, B.D. Cohen, G. Rosenbaum, et al. 1962. Model psychoses and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 119:61–67.

261. Luby, E.D., M.A. Marrazzi, J. Kinzie 1987. Letter to the editor. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 7:52-53.

262. Luby, J.L., A. Hefflinger, C. Mrakotsky, M. Hessler, et al. 2002. Preschool major depressive disorder: Preliminary validation for developmentally modified DSM-IV criteria. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41(8):928–937.

263. MacQueen, G.M., L. Trevor Young. 2001. Bipolar II disorder: Symptoms, course, and response to treatment. *Psychiatric Services* 52:358–361.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

264. Mahler, J. 2004. The antidepressant dilemma. *New York Times Magazine*, November 21, 2000.

265. Mahler, M., F. Pine, A. Berman. 1975. *The Psychological Birth of the Human Infant: Symbiosis and Individuation*. New York: Basic Books. (Малер, М, Ф. Пайн, А. Бергман. *Психологическое рождение человеческого младенца. Симбиоз и индивидуация*. — "Когито-центр", 2013.)

266. Manji, H.K. 2001. The neurobiology of bipolar disorder. *The Economics of Neuroscience* 3:37–44.

267. Manji, H.K., R.H. Lennox. 2000. The nature of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 61(Suppl):42–57.

268. Manji, H.K., G.J. Moore, G. Rajkowska, G. Chen. 2000. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Molecular Psychiatry* 5:578–593.

269. Manji, H.K., W.Z. Potter. 1997. Monoaminergic systems. In *Bipolar Disorder: Biological Models and Their Clinical Application*. L.T. Young, R.T. Joffe, eds. New York: Marcel Dekker.

270. March, J., J. Silva, S. Petrycki, J. Curry, et al. 2004. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. *Journal of the American Medical Association* 292:807–820.

271. March, J.S., J. Biederman, R. Wolkow, A. Safferman, J. Mardekian, et al. 1998. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Medical Association* 280(20): 1752–1756.

272. Markovitz, P.J., J.R. Calabrese, S.C. Schulz, H.Y. Meltzer. 1991. Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *American Journal of Psychiatry* 148(8):1064–1067.

273. Mason, B.J., S. Quello, V. Goodell, F. Shadan, M. Kyle, A. Begovic. 2014. Gabapentin treatment for alcohol dependence: A randomized controlled trial. *JAMA Internal Medicine* 174(1):70-71.

274. Mayberg, H.S. 1997. *Limbic-cortical dysregulation. The Neuropsychiatry of Limbic and Subcortial Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 167–177.

275. McCracken, J.T., J. McGough, B. Shah, P. Cronin, et al. 2002. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New England Journal of Medicine* 347:314–321.

276. McCullough, J.P. 2000. Treatment for Chronic Depression. New York: Guilford Press. McDougle, C.J., S.T. Naylor, D.J. Cohen, F.R. Volkmar, et al. 1996. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Archives of General Psychiatry* 53:1001–1008.

277. McElroy, S.L., P.E. Keck, H.G. Pope, J.I. Hudson, et al. 1992. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *American Journal of Psychiatry* 149:1633–1644.

278. McKenzie, K.J. 2014. How does untreated psychosis lead to neurological damage? *Canadian Journal of Psychiatry* 59(10):511-512.

279. Menninger, K. 1963. *The Vital Balance*. New York: Viking.

280. Merritt, M. 2018. Mood disorders: Evidence-based integrated biopsychosocial treatment of major depressive disorder. In *Cognitive Behavioral Psychopharmacology: The Clinical Practice of Evidence-Based Biopsychosocial Integration*. M. Muse, ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.

281. Meyer, U.A. 1992. Drugs in special patient groups: Clinical importance of genetics in drug effects. In Melmon and Morrelli's *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics*, 3rd ed. K.L. Melmon, H.F. Morrelli, B.B. Hoffman, and D.W. Nierenberg, eds. New York: McGraw-Hill.

282. Michaels, R. 1992. Principles of psychodynamic psychotherapy. *Audio Digest Psychiatry* 20:13.

283. Michalets, E.L. 1998. Update: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherpy* 18:84–112.

284. Miklowitz, D.J. 1996. Psychotherapy in combination with drug treatment for bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 16(Suppl):56S–66S.

285. Mischoulon, D., M. Fava, J.F. Rosenbaum. 1999. Strategies for augmentation of SSRI treatment: A survey of an academic psychopharmacology practice. *Harvard Review of Psychiatry* 6:322–326.

286. Moleman, P., K. van Dam, V. Dings. 1999. Psychopharmacological treatment of personality disorders: A review. In *Treatment of Personality Disorders*, 207. New York and Heidelberg: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

287. Mooallem, J. 2007. The sleep-industrial complex. *New York Times Magazine* November 18, 2007.

288. Moore, B.A. 2014. *Taking Control of Anxiety: Small Steps for Getting the Best of Worry, Stress, and Fear*. Washington, DC: American Psychological Association.

289. Moore, B.A. 2019. PTSD in the military. In *Treating PTSD in Military Personnel*, 2nd ed. B.A. Moore, W.E. Penk, eds. New York: Guilford Press.

290. Mortimer, A., P. Williams, D. Meddis. 2003. Impact of side-effects of atypical antipsychotics on noncompliance, relapse, and cost. *Journal of International Medical Research* 31(3):188–196.

291. Muse, M.D., B.A. Moore, S.M. Stahl. 2013. Benefits and challenges of integrated treatment. In *Anxiety Disorders: A Guide for Integrating Psychopharmacology and Psychotherapy*. S.M. Stahl, B.A. Moore, eds. New York: Routledge.

292. Musselman, D.L., C. DeBattista, K.I. Nathan, C.D. Kilts, et al. 1998. Biology of mood disorders. In *Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed., 549–588. A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff, eds. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.

293. Nagy, L.M., C.A. Morgan, S.M. Southwick, D.S. Charney. 1993. Open prospective trial of fluoxetine for post-traumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13:107–113.

294. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: The National Academies Press.

295. National Institutes of Health. 2008. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *National Health Statistics Report No. 12*.

296. National Sleep Foundation. 2005. *Sleep in America Poll*. Washington, DC. National Sleep Foundation: `www.sleepfoundation.org`.

297. Nemeroff, C.B. 1997. The role of early adverse life events in the etiology of depression and post-traumatic stress disorder: Focus on CRF. *Annals of the New York Academy of Sciences* 821:194–207.

298. Nester, P.G., M.E. Shenton, R.W. McCarley. 1993. Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 150:1849–1855.

299. Nicolson, R., G. Awad, L. Sloman. 1998. An open trial of risperidone in young autistic children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 37:372–376.

300. Nishino, S., E. Mignot, W.C. Dement. 1998. Sedative-hypnotics. In *Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed., 487–502. A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff, eds. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.

301. Niv, N., J.P. Shatkin, A.B. Hamilton, J. Un tzer, R. Klap, A.S. Young. 2010. The use of herbal medications and dietary supplements by people with mental illness. *Community Mental Health Journal* 46(6):563–569.

302. Norden, M.J. 1989a. Fluoxetine in borderline personality disorder. *Progress in Neuropsychopharmacological Biological Psychiatry* 13:885–893.

303. Nurnberger, J.I., T. Foroud. 2000. Genetics of bipolar affective disorder. *Current Psychiatry Reports* 2:147–157.

304. Ohayon, M.M., P.L. Morselli, C. Guilleminault. 1997. Prevalence of nightmares and their relationship to psychopathology and daytime functioning in insomnia subjects. *Sleep* 20(5):340–348.

305. Otte, C., K. Wiedermann, A. Yassouridis, M. Kellner. 2004. Valproate monotherapy in the treatment of civilian patients with non-combat-related PTSD: An open label study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24(1):106–108.

306. Owen, M.J., M.C. O'Donovan, A. Thapar, N. Craddock. 2011. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 198(3):173–175.

307. Papolos, D., J. Papolos. 2007. *The Bipolar Child*, 3rd ed. New York: Broadway Books.

308. Patel, N.H., N.S. Vyas, B.K. Puri, K.S. Nijran, A. Al-Nahhas. 2010. Positron emission tomography in schizophrenia: A new perspective. *Journal of Nuclear Medicine* 51(4):511–520.

309. Peet, M., D.F. Horrobin. 2002. A dose-ranging study of the effects of ethyleicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standardized drugs. *Archives of General Psychiatry* 59:913–919.

310. Perlis, R.H. 2007. Treatment of bipolar disorder: The evolving role of atypical antipsychotics. *American Journal of Managed Care* 13:S178–188.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

311. Petrovic, P., R. Kalisch, T. Singer, R.J. Dolan. 2008. Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *Journal of Neuroscience* 28(26):6607–6615.

312. Petty, F., L.L. Davis, A.L. Nugent, et al. 2002. Valproate therapy for chronic, combat-induced PTSD. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22(1):100-101.

313. Pies, R. 2002. The "softer" end of the bipolar spectrum. *Journal of Psychiatric Practice* 8:189–195.

314. Pine, D., P. Cohen, D. Gurley, J. Brook, Y. Ma. 1998. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Archives of General Psychiatry* 55:56–64.

315. Pinsker, H., I. Kupfermann, V. Castellucci, E. Kandel. 1970. Habituation and dishabituation of the gillwithdrawal reflex in aplysia. *Science* 167:1740–1742.

316. Plassman, B.L., K.M. Langa, G.G. Fisher, S.G. Heeringa, D.R. Weir, et al. 2007. Prevalence of dementia in the United States: The aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 29(1-2):125–132.

317. Pollock, V.E. 1992. Meta-analysis of subjective sensitivity to alcohol in sons of alcoholics. *American Journal of Psychiatry* 149:1534–1538.

318. Pomerantz, J.M., S.N. Finklestein, E.R. Berndt, A.W. Poret, L.E. Walker, R.C. Alber, V. Kadiyam, M. Das, et al. 2004. Prescriber intent, off-label usage, and early discontinuation of antidepressants: A retrospective physician survey and data analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 65(3): 395–404.

319. Popper, C. 2004. Bipolar disorder in children and adolescents. *Audio Digest Psychiatry* 33(2).

320. Post, R.M. 2011. Acquired lithium resistance revisited: Discontinuation-induced refractoriness versus tolerance. *Journal of Affective Disorders*, December 7. Epub ahead of print, retrieved April 13, 2012, from `http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.09.021`.

321. Post, R.M., S.R.B. Weiss. 1997. Emergent properties of neural systems: How focal molecular neurobiological alterations can affect behavior. *Development and Psychopathology* 9:907–929.

322. Post, R.M., S.R.B. Weiss, O. Chuang. 1992. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: Comparisons with lithium. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 12:23S–35S.

323. Post, R.M., S.R.B. Weiss, G.S. Leverich. 1994. Recurrent affective disorder: Roots in developmental neurobiology and illness progression based on changes in gene expression. *Development and Psychopathology* 6:781–813.

324. Potash, J.B., J.R. DePaulo. 2000. Searching high and low: A review of the genetics of bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 2:8–26

325. Praharaj, S.K. 2016. Metformin for lithium-induced weight gain: A case report. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 14(1):101–103.

326. Preston, J.D. 2006. *Integrative Treatment for Borderline Personality Disorder*. Oakland, CA: New Harbinger Publications.

327. Qin, B., Zhang, Y., Zhou, X., Cheng, P., Liu, Y., Chen, J., et al. 2014. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: A meta-analysis of efficacy and acceptability. *Clinical Therapeutics* 36(7):1087–1095.

328. Quintana, H., B. Birmaher, D. Stedge, S. Lennon, et al. 1995. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 25:283–294.

329. Rabkin, J.G., F.M. Quitkin, P. McGrath, W. Harrison, et al. 1985. Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors, part II: Treatment correlates and clinical management. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 5:2–9.

330. Raebel, M.A., J. Schmittdiel, A.J. Karter, J.L. Konieczny, J.F. Steiner. 2013. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Medical Care* 51(803):S11.

331. Rapoport, J.L. 1991. Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 5:1–10.

332. Relling, M.V., K.M. Giacomini. 2006. Pharmacogenetics. In Goodman & Gilman's *Pharmacological Basis of Therapeutics*. L.L. Brunton, J.S. Lazo, K.L. Parker, eds. New York: McGraw-Hill.

333. Rizvi, S.T. 2002. Lamotrigine and borderline personality disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 12(4):365-366.

334. Robertson, M.M., J.S. Stern. 1997. The Gilles de la Tourette syndrome. *Critical Reviews in Neurobiology* 11:1–19.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

335. Rocca, P., L. Marchiaro, E. Cocuzza, F. Bogetto. 2002. Treatment of borderline personality disorder with risperidone. *Journal of Clinical Psychiatry* 63(3):241–244.

336. Rosenthal, J., A. Strauss, L. Minkoff, A. Winston. 1986. Identifying lithium-responsive bipolar depressed patients using nuclear magnetic resonance. *American Journal of Psychiatry* 143:779-780.

337. Rosenthal, N.E. 2006. *Winter Blues*. New York: Guilford Press.

338. Roth, T. 2007. Insomnia: Definition, prevalence, etiology, and consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 3(5 Suppl):S7–S10.

339. Rubin, P.C. 1992. Drugs in special patient groups: Pregnancy and nursing. In Melmon and Morrelli's *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics*, 3rd ed. K.L. Melmon, H.F. Morrelli, B.B. Hoffman, D.W. Nierenberg, eds. New York: McGraw-Hill.

340. Rucker, J.J.H., J. Iliff, D.J. Nutt. 2018. Psychiatry and the psychedelic drugs: Past, present and future. *Neuropharmacology* 142:200–218.

341. Russell, E.W., C. Neuringer, G. Goldstein. 1970. *Assessment of Brain Damage: A Neuropsychological Key Approach*. New York: Wiley.

342. Sachs, G. S. 1996. Bipolar mood disorder: Practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 16(Suppl):32S–47S.

343. Sachs, G.S., Thase, M.E., Otto, M.W., Bauer, M., Miklowitz, D., Wisniewski, S.R., et al. 2003. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEPBD). *Biological Psychiatry* 53(11):1028–1042.

344. Sachs, G.S., A.A. Nierenberg, J.R. Calabrese, L.B. Marangell, S.R. Wisniewski, L. Gyulai, et al. 2007. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *New England Journal of Medicine* 356:1711–1722.

345. Sackett, G.P. 1965. Effects of rearing conditions on the behavior of the rhesus monkey. *Child Development* 36:855–868.

346. Safer, D.J., J.M. Krager. 1992. Effect of a media blitz and a threatened lawsuit on stimulant treatment. *Journal of the American Medical Association* 268:1004–1007.

347. Sajatovic, M., S. DiGiovanni, M. Fuller, J. Belton, E. DeVega, S. Marqua, D. Liebling. 1999. Nefazodone therapy in patients with

treatment-resistant or treatment-intolerant depression and high psychiatric comorbidity. *Clinical Therapeutics* 21(4):733–740.

348. Sajatovic, M., J. Levin, E. Fuentes-Casiano, K.A. Cassidy, et al. 2011. Illness experience and reasons for nonadherence among individuals with bipolar disorder who are poorly adherent with medication. *Comprehensive Psychiatry* 52(3):280–287.

349. Salzman, C., A.N. Wolfson, A. Schatzberg, A. Looper, et al. 1995. Effect of fluoxetine on anger in asymptomatic volunteers with borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 15(1):23–29.

350. Sammons, M.T., N.B. Schmidt. 2001. *Combined Treatment for Mental Disorders: A Guide to Psychological and Pharmacological Interventions*. Washington, DC: American Psychological Association.

351. Sanacora, G., M.A. Frye, W. McDonald, et al. 2017. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry* 74(4):399–405.

352. Sandman, C.A., A.S. Kemp. 2011. Opioid antagonists may reverse endogenous opiate "dependence" in the treatment of self-injurious behavior. *Pharmaceuticals* 4(2):366–381.

353. Sansone, R.A., L.A. Sansone. 2012. Antidepressant adherence: Are patients taking their medications? *Innovations in Clinical Neuroscience* 9(5–6):41–46.

354. Sapolsky, R.M. 1994. *Why Zebras Don't Get Ulcers*. New York: W.H. Freeman & Company.

(Сапольски, Р. *Почему у зебр не бывает инфаркта*. — "Питер", 2020.)

355. Sapolsky, R.M. 1996. Glucocorticoids and atrophy of the human hippocampus. *Science* 273:749–775.

356. Sato, T., R. Bottlender, N. Kleindiendst, and H.J. Moller. 2002. Syndromes and phenomenological subtypes underlying acute mania: A factor analytic study of 576 manic patients. *American Journal of Psychiatry* 159(6):968–974.

357. Saxena, A., G. Scaini, D.V. Bavaresco, C. Leite, S.S. Valvassoria, A.F. Carvalho, J. Quevedo. 2017. Role of protein kinase C in bipolar disorder: A review of the current literature. *Molecular Neuropsychiatry* 3:108–124.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

358. Schatzberg, A.F., J.J. Schildkraut. 1995. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F.E. Bloom, D.J. Kupfer, eds. New York: Raven Press.

359. Schuckit, M.A., E. Gold, C. Risch. 1987. Serum prolactin levels in sons of alcoholics and control subjects. *American Journal of Psychiatry* 144:854–859.

360. Schuckit, M.A., M. Irwin, S. A. Brown. 1990. The history of anxiety symptoms among 171 primary alcoholics. *Journal of the Study of Alcoholism* 51:34–41.

361. Schulz, S.C., K.L. Camlin, S.A. Berry, J.A. Jesburger. 1999. Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. *Biological Psychiatry* 46(10):1429–1435.

362. Schwartz, J., S. Begley. 2003. *The Mind and the Brain*. New York: Harper Perennial.

363. Seedat, S., D.J. Stein, C. Ziervogel, T. Middleton, et al. 2002. Comparison of response to an SSRI in children, adolescents, and adults with posttraumatic stress disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 12(1):37–46.

364. Seethalakshmi, R., S.R. Parkar, N. Nair, S.A. Adarkar, A.G. Pandit, S.A. Batra, N.S. Baghel, S.H. Moghe. 2006. Regional brain metabolism in schizophrenia: An FDG-PET study. *Indian Journal of Psychiatry* 48(3):149–153.

365. Seligman, M.E.P. 1990. *Learned Optimism*. New York: Pocket Books.

(Селигман, М. *Как научиться оптимизму*. — "Альпина Паблишер", 2022.)

366. Shea, S.C. 2006. *Improving Medication Adherence: How to Talk with Patients About Their Medications*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins.

367. Sherin, J.E. 2011. Post-traumatic stress disorder: The neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 13(3):263–278.

368. Sherman, M.M., S. Ungureanu, J.A. Rey. 2016. Naltrexone/bupropion ER (Contrave): Newly approved treatment option for chronic weight management in obese adults. *Pharmacy and Therapeutics* 41(3): 166–168.

369. Shinba, T., T. Shinozaki, G. Mugishima. 2001. Clonidine immediately after immobilization stress prevents long-lasting locomotion reduction in the rat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 25:1629–1640.

370. Shine, B., R.F. McKnight, L. Leaver, J.R. Geddes. 2015. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: A retrospective analysis of laboratory data. *Lancet* 386(9992):461–468.

371. Shishko, I., R. Oliveira, T.A. Moore, K. Almeida. 2018. A review of medical marijuana for the treatment of posttraumatic stress disorder: Real symptom re-leaf or just high hopes? *Mental Health Clinician* 8(2):86–94.

372. Shore, D., S. Matthews, J. Cott, J.A. Lieberman. 1995. Clinical implications of clozapine discontinuation: Report of an NIMH workshop. *Schizophrenia Bulletin* 21(2):333–338.

373. Shulman, K.I., S.E. Walker, S. MacKenzie, S. Knowles. 1989. Dietary restriction, tyramine, and the use of monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 9:397–402.

374. Sijbrandij, M., A. Kleiboer, J.I. Bisson, C. Barbui, P. Cuijpers. 2015. Pharmacological prevention of posttraumatic stress disorder and acute stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2(5):413–421.

375. Smith, D.E., D.R. Wesson. 1983. Benzodiazepine dependency syndromes. *Journal of Psychoactive Drugs* 15:85–95.

376. Smith, R.S. 1991. The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses* 35(4):298–306.

377. Smith, S.S., B.F. O'Hara, A.M. Persico, D.A. Gorelick, et al. 1992. Genetic vulnerability to drug abuse. *Archives of General Psychiatry* 49:723–727.

378. Snodgrass, W.R. 1992. Drugs in special patient groups: Neonates and children. In Melmon and Morrelli's *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics*, 3rd ed. K.L. Melmon, H.F. Morrelli, B.B. Hoffman, D.W. Nierenberg, eds. New York: McGraw-Hill.

379. Snyder, S.H., C.D. Ferris. 2000. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *American Journal of Psychiatry* 157:1738–1751.

380. Soares, J.C. 2000. Recent advances in the treatment of bipolar mania, depression and mixed states, and rapid cycling. *International Clinical Psychopharmacology* 15:183–196.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

381. Soares, J.C., J.J. Mann. 1997. The anatomy of mood disorders: Review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry* 41:86–106.

382. Soloff, P.H., A. George, R.S. Nathan, P.M. Schulz, et al. 1986. Progress in psychopharmacology of borderline disorders. *Archives of General Psychiatry* 43:691–697.

383. Solomon, D.A., G.J. Keitner, J.W. Miller, M.T. Shea, et al. 1995. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 56:5–13.

384. Southwick, S.M., J.D. Bremner, A. Rasmusson, C.A. Morganhill, A. Arnstein, D.S. Charney. 1999. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of PTSD. *Biological Psychiatry* 46:1192–1203.

385. Spiegel, R., H.J. Aebi. 1989. *Psychopharmacology: An Introduction*. Chichester, UK: John Wiley and Sons.

386. Stahl, S.M. 2011. Psychotherapy as an epigenetic "drug": Psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 37(3):249–253.

387. Stahl, S.M. 2013. Stahl's *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 4th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

388. Stein, D.J., et al. 2000. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of post-traumatic stress disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Clinical Psychopharmacology* 15:S31–S39.

389. Stein, M.B., N.A. Kline, J.L. Matloff. 2002. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: A double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry* 159(10):1777–1779.

390. Stern, E., D.A. Silbersweig, K. Chee, A. Holmes, et al. 2000. A functional neuroanatomy of tics in Tourette Syndrome. *Archives of General Psychiatry* 57:741–748.

391. Stoll, A.L., W.E. Severus, M.P. Freeman, S. Reuter, et al. 1999. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 56:407–412.

392. Strub, R.L., F.W. Black. 2000. *The Mental Status Examination in Neurology*, 4th ed. Philadelphia: F. A. Davis.

393. Svanborg, C., A.A. Wistedt, P. Svanborg. 2008. Long-term outcome of patients with dysthymia and panic disorder: A naturalistic 9-year follow-up study. *Nordic Journal of Psychiatry* 62(1):17–24.

394. Swann, A.C. 1995. Mixed or dysphoric manic states: Psychopathology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 56(Suppl):6–10.

395. Tailor, S.A., K.I. Shulman, S.E. Walker, J. Moss, D. Gardner. 1994. Hypertensive episide associated with Phenelzine and tap beer — An analysis of the role of pressor aminos in beer. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 14:5–14.

396. Taylor, F.B., M.R. Prather. 2003. The efficacy of nefazodone augmentation for treatment-resistant depression with anxiety symptoms or anxiety disorder. *Depression and Anxiety* 18(2):83–88.

397. Taylor, R.L. 1990. *Distinguishing Psychological from Organic Disorders*. New York: Springer Publishing.

398. Tedeschi, R.T., B.A. Moore. 2016. *The Posttraumatic Growth Workbook: Coming Through Trauma Wiser, Stronger, and More Resilient*. Oakland, CA: New Harbinger Publications.

399. Teicher, M.H., C. Glod, J.O. Cole. 1990. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry* 147:207–210.

400. Terr, L.C. 1991. Childhood traumas: An outline and overview. *American Journal of Psychiatry* 148:10–20.

401. Thase, M.E. 2008. Are SNRIs more effective than SSRIs? A review of the current state of the controversy. *Psychopharmacology Bulletin* 41(2):58–85.

402. Thoenen, H. 1995. Neurotropins and neural plasticity. *Science* 270:593–98.

403. Thomsen, P.H., C. Ebbesen, C. Persson. 2001. Long-term experience with citalopram in the treatment of adolescent OCD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40:895–902.

404. Tindle, H.A., R.B. Davis, R.S. Phillips, D.M. Eisenberg. 2005. Trends in use of complementary and alternative medicine by U.S. adults: 1997–2002. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 11:42–49.

405. Townsend, M.H., K.M. Cambre, J.G. Barber. 2001. Treatment of borderline personality disorder with mood instability with divalproex

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

sodium: Series of ten cases. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 21(2):249–251.

406. Trivedi, M.H., Fava, M., Wisniewski, S.R., Thase, M.E., Quitkin, F., Warden, D., et al. 2006. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine* 54(12):1243–1252.

407. Tsapkis, E.M., F. Soldani, et al. 2008. Efficacy of antidepressants in juvenile depression: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 193(1):7–10.

408. Tsuang, M.T., S.V. Faraone. 1990. *The Genetics of Mood Disorders.* Baltimore: Johns Hopkins University Press.

409. Tsuang, M.T., W. Stone, S.V. Faraone. 2000. Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia. *Journal of Psychiatry* 157:1041–1050.

410. Tucker, P.,R. Potter-Kimball, D.B. Wyatt, D.E. Parker, et al. 2003. Can physiologic assessment and side effects team out differences in PTSD trials? A double-blind comparison of citalopram, sertraline, and placebo. *Psychopharmacology Bulletin* 37(3):135–49.

411. Turnbull, G.J. 1998. A review of post-traumatic stress disorder: Part II. *Treatment Injury* 29:169–175.

412. Turner, S. 1999. Place of pharmacotherapy in post-traumatic stress disorder. *Lancet* 354:1404-1405.

413. Tyring, S., A. Gottlieb, K. Papp, K. Gordon, C. Leonardi, et al. 2006. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: Double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 367(9504):29–35.

414. Uno, Y., J.T. Coyle. 2019. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 73(5):204–215.

415. Van der Kolk, B.A. 1987. *Psychological Trauma.* Washington, DC: American Psychiatric Press.

416. Van der Kolk, B.A., D. Dreyfuss, M. Michaels, M. Shera, et al. 1994. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 55:517–22.

417. Van Enkhuizen, J., D.S. Janowsky, B. Olivier, A. Minassian, W. Perry, J.W. Young, M.A. Geyer. 2015. The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *European Journal of Pharmacology* 753:114–126.

418. Van Schagen, A.M., J. Lancee, V.I. Spoormaker, J. van den Bout. 2016. Long-term treatment effects of imagery rehearsal therapy for nightmares in a population with diverse psychiatric disorders. *International Journal of Dream Research* 9(1):67–70.

419. Velligan, D.I., P.J. Weiden, M. Sajatovic, J. Scott, et al. 2009. Adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *The Journal of Clinical Psychiatry* 70(suppl 4):1–478.

420. Vestal, R.E., S.C. Montamat, C.P. Nielson. 1992. Drugs in special patient groups: The elderly. In Melmon and Morrelli's *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics*, 3rd ed. K.L. Melmon, H.F. Morrelli, B.B. Hoffman, D.W. Nierenberg, eds. New York: McGraw-Hill.

421. Vestergaard, P., A. Amdisen, M. Schow. 1980. Clinically significant side effects of lithium treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 62:193–200.

422. Wagner, K.D., P. Ambrosini, M. Ryann, C. Wohlberg, et al. 2003. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depression disorder: Two randomized, controlled trials. *Journal of the American Medical Association* 290:1033–1041.

423. Walkup, J.T. 2002. What's new in pediatric psychopharmacology: Anxiety disorders. *U.S. Psychiatric Congress*, Las Vegas, NV.

424. Walkup, J.T. 2003. What's new in pediatric psychopharmacology? *U.S. Psychiatric and Mental Health Congress*, Orlando, FL.

425. Walkup, J.T. 2004. Child and adolescent psychopharmacology: What's new? *U.S. Psychiatric and Mental Health Congress*, San Diego, CA.

426. Walkup, J.T. 2016. Antidepressant use in children and adolescents. *The Carlat Report: Child Psychiatry* 6(8):1–8.

427. Walkup, J.T., J.J. Labellante, M.A. Riddle, D.S. Pine, et al. 2001. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 344(17):1279–1285.

428. Waltman, S.H., D. Shearer, B.A. Moore. 2018. Management of post-traumatic nightmares: A review of pharmacological and non-pharmacologic treatments since 2013. *Current Psychiatry Reports* 20 (12): 108–118.

429. Wang, P.W., T.A. Ketter. 2005. Clinical use of carbamazepine for bipolar disorders. *Expert Opinions in Pharmacotherapy* 6(16):2887–2902.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

430. Ward, N. 1992. Psychopharmacology update. Pharmaceutical company presentation, Sacramento, CA.

431. Weber, S.S., S.R. Saklad, K.V. Kastenholz. 1992. Bipolar affective disorders. In *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 5th ed. M.A. Koda-Kimble, L.Y. Young, W.A. Kradjan, B.J. Guglielmo, eds. Vancouver, WA: Applied Therapeutics.

432. Weinberger, D.R. 1996. On the plausibility of "the neurodevelopmental hypothesis" of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 14:15–115.

433. Weinberger, D.R., K.F. Berman, R. Suddath, E.F. Torrey. 1992. Evidence of dysfunction of a prefrontallimbic network in schizophrenia: A magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *American Journal of Psychiatry* 149:890–897.

434. Weiss, J., H.I. Glazer, L.A. Pohorecky. 1976. Coping behavior and neurochemical changes in rats: An alternative explanation for the original "learned helplessness" experiments. In *Animal Models in Human Psychobiology*. G. Servan, A. Kling, eds. New York: Plenum Press.

435. Wells, G.B., C.C. Chu, R. Johson, C. Nasdahl, et al. 1991. Buspirone in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Pharmacotherapy* 11:340–43.

436. Weng, G., U.S. Bhalla, R. Iyengar. 1999. Complexity in biological signaling systems. *Science* 284:92–96.

437. Wheatley, D.P., M. van Moffaert, L. Timmerman, C.M.E. Kremer. 1998. Mirtazapine: Efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 59:306–312.

438. Whittington, C.J., T. Kendall, P. Fonagy, D. Cottrell, et al. 2004. SSRIs in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363(9418):1341–1345.

439. Wilkinson, G.R. 2005. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *New England Journal of Medicine* 352:2211–2221.

440. Wilkinson, S.T., E.D. Ballard, M.H. Bloch, et al. 2018. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a

systematic review and individual participant data meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 175(2):150–158.

441. Willner, P. 1995. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F.E. Bloom, D.J. Kupfer, eds. New York: Raven Press.

442. Winchel, R.M., M. Stanley. 1991. Self-injurious behavior: A review of the behavior and biology of selfmutilation. *American Journal of Psychiatry* 148:306–317.

443. Winter, M.E. 1988. *Basic Clinical Pharmacokinetics*. Vancouver, WA: Applied Therapeutics.

444. Wirshing, D.A., J.A. Boyd, L.R. Meng, J.S. Ballon, et al. 2002. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *Journal of Clinical Psychiatry* 63(10):856–865.

445. Wong, M.M. C. 2011. Management of bipolar II disorder. *Indian Journal of Psychological Medicine* 33(1):18–28.

446. Yager, J., M.J. Devlin, K.A. Halmi, D.B. Herzog, et al. 2006. American Psychiatric Association Practice Guidelines: Treatment of patients with eating disorders, 3rd ed. *American Journal of Psychiatry* 163 (7 Suppl):5–54.

447. Yang, J., Y.H. Ko, J.W. Paik, M.S. Lee, et al. 2012. Symptom severity and attitudes toward medication: Impacts on adherence in outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 134(2):226–231.

448. Young, J.Z. 1987. *Philosophy and the Brain*. Oxford, UK: Oxford University Press.

449. Zalsman, G., Y.Y. Huang., M.A. Oquendo, A.K. Burke, X.Z. Hu, et al. 2007. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *American Journal of Psychiatry* 164:829-830.

450. Zanger, U.M., M. Turpeinen, K. Klein, M. Scwab. 2008. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 392:1093–1108.

451. Zisook, S., Y. Chentsova-Dutton, S.R. Shuchter. 1999. PTSD following bereavement. *Annals of Clinical Psychiatry* 10(4):157–163.

Рекомендовано для изучения разделом по психиатрии сайта https://meduniver.com/

Всеобъемлющее руководство по медикаментозным методам лечения проблем психического здоровья!

Данная книга — полезный ресурс для специалистов по вопросам психического здоровья, которые ищут четкую и надежную информацию о лечении различных психических состояний. Здесь подробно описаны психические расстройства и лекарственные препараты, применяемые для их лечения. Цель издания — ознакомить начинающих и уже опытных психотерапевтов с базовой терминологией и моделями фармакокинетики.

Руководство содержит важную информацию о новых лекарствах и вариантах лечения, а также включает последние исследования побочных эффектов, противопоказаний и эффективности всех основных препаратов, назначаемых при психических расстройствах. В каждой главе приведены краткие справочные руководства по психическим расстройствам, что позволяет принять взвешенное решение о направлении клиента на медикаментозное лечение.

ЭТО РУКОВОДСТВО ПОЗВОЛЯЕТ ПОЛУЧИТЬ ВСЕ НУЖНЫЕ ЗНАНИЯ О:

- лекарственных взаимодействиях и побочных эффектах;
- разных воздействиях лекарств на взрослых, детей и подростков;
- отношении разных культур к лечению — важная информация для всех, кто лечит клиентов из разных слоев общества;
- безопасном прекращении приема лекарств.

Джон Д. Престон, д-р психологических наук, член Американского совета по профессиональной психологии, является лицензированным психологом и почетным профессором психологии Международного университета Alliant. Доктор Престон также удостоен президентской премии Ассоциации психического здоровья.

Джон Х. О'Нил, д-р медицины, сертифицированный психиатр, занимается частной практикой с 1977 г. В прошлом он возглавлял отделение психиатрии в больнице Sutter Community Hospital в Сакраменто, Калифорния.

Мэри К. Талага, д-р философии, работает фармацевтом 39 лет, специализируется на применении психотропных препаратов и управлении аптекой.

Брет А. Мур, психиатр, член Американского совета по профессиональной психологии, является сертифицированным клиническим психологом с правом выписывать лекарственные препараты. Работает в Сан-Антонио, шт. Техас. Доктор Мур преподает клиническую психофармакологию в течение последних 12 лет.

ISBN 978-5-907458-70-3

9 785907 458703 21262

ДИАЛЕКТИКА

http://www.dialektika.com