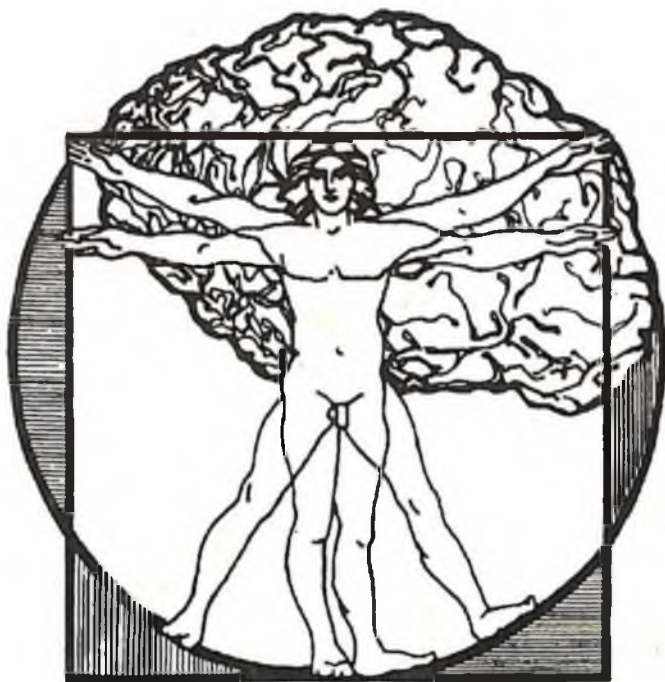


С.Н. Мосолов

Клиническое применение современных антидепрессантов



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО
Санкт-Петербург
1995

615.24
2522

С. Н. Мосолов

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО
Санкт-Петербург
1995

С.Н. Мосолов
КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ - СПб: Медицинское информационное агентство, 1995, 568 с.

S. N. Mosolov
Clinical use of contemporary antidepressants - S.Petersburg, Medical information agency, 1995, 568 p.

Научный редактор **Р.Р. Самигуллин**
Главный редактор **А. В. Осипов**
Художественно-технический редактор **А. А. Мошко**
Ответственный за выпуск **Е. В. Горнакова**
Корректоры **Т. Л. Деревянко, М. Г. Крашениникова**
Совместное издание
Медицинского информационного агентства
и фирмы "Сандра".

**По вопросам распространения книги обращайтесь
в Медицинское информационное агентство:**

197061, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 10.
Телефон: (812) 234-06-12.
Телефакс: (812) 234-31-69.

Подписано в печать 22.09.95 г.
Объем 35.5 печ. л.
ЛР №061148 от 5 мая 1992 г.
Печать офсетная. Тираж 10000 экз.
Бумага офсетная №1.
Формат 60×90¹/₁₆. Заказ № 117.

АО "Санкт-Петербургская типография № 6".
193144, Санкт-Петербург, ул. Монсеенко, д. 10.

ISBN 5-85619-078-5

© С. Н. Мосолов
© Фирма "Сандра"

**ПАМЯТИ МОЕГО УЧИТЕЛЯ ПРОФЕССОРА
ГРИГОРИЯ ЯКОВЛЕВИЧА АВРУЦКОГО**

Выход настоящего руководства является очень своевременным и отвечает насущным потребностям быстро развивающейся и постоянно совершенствующейся клинической психофармакологии.

Со времени издания нескольких прежних руководств по терапии психически больных (последнее вышло в 1988 г.) арсенал средств и методов лечения существенно изменился. За истекшие годы были синтезированы и прошли углубленную и разностороннюю клиническую проверку десятки новых психотропных средств, часть которых обладает в определенной мере иными механизмами влияния. Таким образом, постепенно осуществляется продвижение к давно прокламируемой, но вряд ли осуществимой в полной мере в предвидимом будущем, цели - созданию широкого спектра фармакоагентов, позволяющих применять лекарства, строго ориентированные на ту или иную форму психической патологии.

Большой прогресс произошел в области фармакотерапии депрессий. Было введено в практику новое поколение антидепрессантов, селективно блокирующих пресинаптический захват серотонина и обнаруживших особый спектр психотропной активности. Для антидепрессантов были разработаны некоторые новые показания, выходящие из круга исключительно аффективной патологии. И, наконец, успехи биологической психофармакологии позволили более глубоко проникнуть в сущность механизмов нейрохимического действия антидепрессантов и связать отдельные стороны этого воздействия с определенными клиническими эффектами.

Поэтому появление практически ориентированного руководства, подробно освещающего вопросы клинического применения современных антидепрессантов, необходимо считать весьма актуальным.

К несомненным его достоинствам следует отнести развернутые сведения о фармакодинамике и фармакокинетике антидепрессантов. Эта информация, достаточно полно изложенная на языке, понятном для практических врачей, создает необходимую основу для обоснованного выбора адекватной терапии депрессий.

Думается, что настоящее издание должно послужить неким исходным прототипом создания нового монографического труда по психофармакотерапии, соответствующего современному этапу развития психиатрии и психофармакологии.

Профессор Р.Я.Вовин

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	11
ВВЕДЕНИЕ	15

ЧАСТЬ I.

Общие вопросы

Глава 1.1. Механизмы действия и клиническая фармакология антидепрессантов	21
Глава 1.2. Фармакодинамическая классификация	38
Глава 1.3. Общие принципы проведения тимоаналептической терапии	45
Глава 1.4. Сравнительные спектры клинического действия и место антидепрессантов среди других классов психотропных средств	65
Глава 1.5. Прогноз эффективности тимоаналептической терапии	78
Глава 1.6. Побочные эффекты, осложнения и лекарственные взаимодействия антидепрессантов	93
А. Побочные эффекты и осложнения	93
Б. Лекарственные взаимодействия	100

ЧАСТЬ II.

Современные антидепрессанты (клинико-фармакологические особенности действия и методика применения отдельных препаратов)

Глава 2.1. Блокаторы пресинаптического захвата	110
2.1.1. Норадренергические антидепрессанты и антидепрессанты широкого спектра биохимического действия	112
А. Препараты трициклической структуры	112
Б. Препараты тетрациклической структуры	144
В. Препараты другой химической структуры	153

2.1.2. Селективные ингибиторы реаптейка серотонина (СИРС) (серотонинергические антидепрессанты)	159
2.1.3. Дофаминергические антидепрессанты	168
Глава 2.2. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)	172
2.2.1. Ингибиторы МАО необратимого действия	175
2.2.2. Ингибиторы МАО обратимого действия	181
А. Обратимые ингибиторы МАО неизбирательного действия	182
Б. Обратимые ингибиторы МАО типа А	185
Глава 2.3. Другие препараты с тимоаналептической активностью	192
2.3.1. Антидепрессанты с недостаточно известным механизмом действия	193
2.3.2. Предшественники моноаминовых нейромедиаторов	197
2.3.3. Переходные антидепрессанты (препараты со свойствами других классов психотропных средств)	202

ЧАСТЬ III.

Клиническое применение антидепрессантов

Глава 3.1. Диагностика и систематика депрессивных расстройств	209
Глава 3.2. Клиника, синдромальные особенности и терапия эндогенных депрессий	244
Глава 3.3. Течение, коморбидность и длительная терапия эндогенных депрессий	278
Глава 3.4. Применение антидепрессантов в лечении дистимий	297
Глава 3.5. Основные приемы и тактика лечения терапевтически резистентных депрессий	311
Глава 3.6. Применение антидепрессантов при шизоаффективном психозе и шизофрении	325
Глава 3.7. Применение антидепрессантов при тревожных, невротических и стрессовых расстройствах	353
3.7.1. Современная систематика тревожных, невротических и стрессовых расстройств	356

3.7.2. Паническое расстройство	373
3.7.3. Социальная фобия	392
3.7.4. Простые фобии, генерализованное тревожное и смешанные тревожно-депрессивные расстройства	396
3.7.5. Обсессивно-компульсивное расстройство	401
3.7.6. Стрессовые расстройства и нарушения адаптации	411
Глава 3.8. Применение антидепрессантов у больных алкоголизмом	416
Глава 3.9. Применение антидепрессантов в общемедицинской практике	426
3.9.1. Клиника и современная систематика психосоматических (соматоформных) расстройств	428
3.9.2. Применение антидепрессантов при сомати- зированных и соматоформных расстройствах	442
3.9.3. Особенности клиники и лечения депрессий в соматической практике. Маскированные депрессии	450
3.9.4. Применение антидепрессантов при соматогенных депрессиях	461
А. Органические депрессии	464
Б. Симптоматические депрессии	469
3.9.5. Применение антидепрессантов при хронических болевых синдромах	490
Глава 3.10. Особенности применения антидепрессантов у больных позднего возраста	502
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	513
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	521

CONTENTS

FOREWORD	11
INTRODUCTION	15

PART I. GENERAL PROBLEMS

Chapter 1.1. Mechanisms of action and clinical pharmacology of antidepressants	21
Chapter 1.2. Pharmacodynamic classification	38
Chapter 1.3. General principles of thymoanaleptic therapy	45
Chapter 1.4. Comparative profiles of clinical effects and the place of antidepressants among other groups of psychotropic drugs	65
Chapter 1.5. Prediction of response to thymoanaleptic therapy	78
Chapter 1.6. Side effects, adverse reactions, complications and drug interactions of antidepressants	93
A. Side effects, adverse reactions and complications	93
B. Drug interactions	100

PART II. CONTEMPORARY ANTIDEPRESSANTS (PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL EFFECTS, DOSAGE AND MODE OF USE OF DIFFERENT DRUGS)

Chapter 2.1. Inhibitors of synaptic reuptake	110
2.1.1. Noradrenergic antidepressants and antidepressants of broad spectrum of biochemical action	112
A. Tricyclic drugs	112
B. Tetracyclic drugs	144
C. Drugs of other structure	153

2.1.2. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)	159
2.1.3. Dopaminergic antidepressants	168
Chapter 2.2. Monoamine oxidase (MAO) inhibitors	172
2.2.1. Irreversible MAO inhibitors	175
2.2.2. Reversible MAO inhibitors	181
A. Non-selective reversible MAO inhibitors	182
B. Selective reversible MAO inhibitors	185
Chapter 2.3. Other drugs with thymoanaleptic activity	192
2.3.1. Antidepressants with unknown mechanism of action	193
2.3.2. Precursors of monoamine neurotransmitters	197
2.3.3. Transitional antidepressants (drugs with properties of other groups of psychotropic medications)	202

PART III.

CLINICAL USE OF ANTIDEPRESSANTS

Chapter 3.1. Diagnosis and classification of depressive disorders	209
Chapter 3.2. Clinical features, syndromological variants and pharmacotherapy of endogenous depressions	244
Chapter 3.3. Course, comorbidity and long-term treatment of endogenous depressions	278
Chapter 3.4. Use of antidepressants in the treatment of dysthymias	297
Chapter 3.5. Principal methods of management of therapy-resistant depressions	311
Chapter 3.6. Use of antidepressants in schizoaffective psychoses and schizophrenia	325
Chapter 3.7. Use of antidepressants in anxiety, neurotic and stress-related disorders	353
3.7.1. Contemporary classification of anxiety, neurotic and stress-related disorders	356
3.7.2. Panic disorder	373
3.7.3. Social disorder	392

3.7.4. Specific (simple) phobia, generalized anxiety disorder, mixed anxiety-depressive disorders.....	396
3.7.5. Obsessive-compulsive disorder.....	401
3.7.6. Stress-related and adjustment disorders.....	411
Chapter 3.8. Use of antidepressants in alcohol addicts.....	416
Chapter 3.9. Use of antidepressants in general practice (somatic medicine).....	426
3.9.1. Clinical features and contemporary classification of psychosomatic (somatoform) disorders.....	428
3.9.2. Use of antidepressants in somatization and somatoform disorders.....	442
3.9.3. Clinical presentation and therapy of depressions in general practice (primary care). Masked depressions.....	450
3.9.4. Use of antidepressants in somatogenic depressions.....	461
A. Organic depressions.....	464
B. Symptomatic depressions.....	469
3.9.5. Use of antidepressants in chronic pain syndromes Chapter.....	490
3.10. Use of antidepressants in elderly patients.....	502
CONCLUSION	513
REFERENCE	521

ПРЕДИСЛОВИЕ

Депрессия (печальное, тоскливое или угнетенное настроение) преимущественно является нормальной человеческой эмоциональной реакцией на стрессовые события, разочарования и утраты в жизни. Ее не следует путать с депрессией - тяжелым душевным заболеванием аффективной сферы, преимущественно эндогенной природы. Последние эпидемиологические исследования показывают, что каждому восьмому человеку хотя бы раз в течение жизни в связи с депрессией требуется проведение специальной антидепрессивной или тимоаналептической лекарственной терапии. В 60% случаев наблюдаются повторные эпизоды и течение приобретает хронический рецидивирующий характер. Депрессия причиняет сильнейшие психологические, эмоциональные и физические страдания, которые существенно снижают качество жизни больного, уровень его семейной, социальной и трудовой адаптации, а нередко приводят к инвалидизации. Депрессия часто сопутствует соматическим заболеваниям и всегда осложняет их прогноз. Но самым страшным последствием депрессии является суицид, который совершают около 15% больных. Поэтому смертность среди депрессивных больных лишь немного уступает смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях. Депрессия наносит также огромный материальный ущерб обществу в целом.

Несмотря на то, что депрессия является психическим расстройством, две трети случаев не попадают в поле зрения психиатра и наблюдаются врачами общей медицинской практики. От 5 до 8% от общего потока поликлинических больных составляют случаи выраженной депрессии. Другой парадокс нашего времени заключается в том, что хотя это тяжелое заболевание хорошо лечится антидепрессантами, которые с

успехом применяются вот уже более 40 лет, только каждый третий случай распознается врачами и только каждому четвертому больному назначается адекватное лечение.

Современный этап фармакотерапии депрессий характеризуется несколькими особенностями.

Во-первых, существенно видоизменилась клиника и течение депрессий. Появилось большое количество атипичных, стертых и скрытых форм с подострым затяжным течением, которые бывает нелегко распознать, чтобы назначить адекватную терапию.

Во-вторых, большая часть таких больных встречается в амбулаторной и соматической практике, куда в настоящее время переносится основная тяжесть лечебного процесса. Огромное значение в этой связи приобретает разработка методов вторичной фармакопрофилактики депрессий и подготовка врачей общей практики по диагностике депрессий и приобретению навыков адекватной тимоаналептической терапии.

В-третьих, появилось большое количество случаев, когда применение ранее действенных антидепрессантов при повторных обострениях уже не дает прежнего эффекта и для его достижения требуется введение в систему терапии новых препаратов или средств, повышающих чувствительность организма, т.е. проведение мероприятий по преодолению терапевтической резистентности.

Четвертая особенность заключается в том, что появилось большое количество новых препаратов, которые хотя и не превосходят по общей эффективности классические антидепрессанты, но обладают рядом существенных отличий, в частности большей избирательностью действия и лучшей переносимостью. Однако, предлагаемые фирмами-разработчиками почти универсальные показания к применению и сравнительная эффективность при различных депрессивных состояниях нуждаются в дополнительной объективной оценке и изучении.

Пятой особенностью является обнаружение у ряда старых препаратов новых показаний. Например, почти забытые врачами ингибиторы МАО оказались более эффективны, чем трициклические антидепрессанты при атипичных депрессиях и обсессивно-фобических расстройствах, а трициклические антидепрессанты (кломипрамин, имипрамин) стали с успехом применяться при паническом расстройстве.

В-шестых, существенные изменения произошли в систематике депрессий. Принятый во всем мире новый пересмотр МКБ-10 опирается в диагностике депрессий на операциональные критерии, непривычные для наших психиатров. Кроме того, выделены новые, неизвестные у нас ранее диагностические

категории (например, дистимия, атипичная депрессия, большой депрессивный эпизод, сезонные депрессии, депрессивное расстройство адаптации и т.д.), требующие применения особых терапевтических подходов.

В-седьмых, значительный прогресс наблюдается в области изучения механизмов действия антидепрессантов и патогенеза депрессии. В частности, определена сравнительная сила влияния отдельных препаратов на пресинаптический захват того или иного нейромедиатора или блокирующего влияния на тот или иной тип рецепторов, что позволило синтезировать препараты с заданными клиническими свойствами и, в первую очередь, значительно повысить их физиологическую переносимость и избежать нежелательных лекарственных взаимодействий. Появились новые способы дифференцированного клинико-биологического прогноза эффективности тимоаналептической терапии.

Изложение всей этой новой информации в доступном для практического врача виде с целью повышения эффективности терапии и облегчения страданий больных депрессией, являющейся одним из самых тяжелых и распространенных психических расстройств, служило главным мотивом настоящей работы.

Клинические аспекты фармакологического действия (сравнительные фармакодинамические и фармакокинетические свойства) и общие вопросы практического применения антидепрессантов (основные принципы тимоаналептической терапии и прогноз эффективности, классификация и сравнительные спектры психотропной активности, побочные эффекты и лекарственные взаимодействия), а также частное описание особенностей действия отдельных препаратов и их клинического применения по различным показаниям (при разных вариантах депрессий, а также при других психических и соматических расстройствах) явилось предметом обобщения данных литературы, материалов многолетних исследований, проводимых в отделе терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии МЗ РФ под руководством профессора Г. Я. Авруцкого, и собственного опыта лечебной и консультативной работы в Московской городской клинической больнице №4 им. П. Б. Ганнушкина. Общение на лекциях и семинарах с практическими психiatрами из разных регионов России, их вопросы, поддержка и обсуждение некоторых положений убеждают в необходимости такого обобщения и систематизированного изложения в виде отдельного руководства, которое должно послужить справочным пособием по применению современных антидепрессантов не только специалистам психоневрологического профиля, но и врачам общей практики.

Автор выражает искреннюю признательность старшему науч-

ному сотруднику отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии МЗ МП РФ, кандидату медицинских наук В. В. Калинин, который предоставил материалы собственных исследований и принимал участие в написании разделов, касающихся лечения тревожных и обсессивно-фобических расстройств, а также моим коллегам - научным сотрудникам Е. Г. Костюковой и М. В. Кузавковой за техническую помощь и лаборантам Р. П. Гордеевой и Ю. В. Ивановой, которые без устали перепечатывали черновые и исправленные варианты рукописи.

Книга не смогла бы увидеть свет без спонсорской поддержки немецкой фирмы AWD и дружеского участия ее представителя Р. Р. Самигуллина.

Я также нахожусь в неоплатном долгу перед родными и близкими мне людьми, которые всячески поддерживали меня в период написания этой книги, но были лишены моей поддержки и внимания.

ВВЕДЕНИЕ

В течение своей уже более чем 40-летней истории психотропные средства постепенно заняли свое истинное, достойное место среди других способов лечения психически больных, включая психотерапию и нелекарственные методы. Несмотря на отсутствие синтеза новых, существенно более эффективных средств, психофармакотерапия в настоящее время является наиболее распространенным в мире способом лечения душевных заболеваний. В отличие от других методов биологической терапии, она носит действительно массовый и повседневный характер. По данным ВОЗ, около одной трети взрослого населения развитых стран принимают психофармакологические препараты. Это связано не только с достаточно высокой их эффективностью, но и с простотой и гибкостью их применения.

Именно благодаря успехам психофармакотерапии лечение психических заболеваний, включая тяжелые и хронические формы, оказалось возможным во внебольничных условиях, а содержание больных в психиатрических лечебницах стало приближаться к общемедицинским нормам. Перенос центра тяжести терапевтического процесса в амбулаторную практику позволил более успешно сочетать фармакотерапию с социо-реабилитационными и психотерапевтическими методами воздействия, обеспечивая тем самым единство биологического и психосоциального подходов в лечении и не нарушая привычных для больного межперсональных связей. В дальнейшем психотропные средства уверенно перешагнули порог психиатрических клиник и амбулаторий и стали активно применяться врачами общесоматической сети. Специальные исследования обнаружили, что в их применении нуждается около трети больных районных поликлиник. Большую роль в этом процессе сыграло открытие и широкое внедрение в практику антидепрессантов.

В настоящее время под антидепрессантами, или тимоаналептиками, понимают препараты с преимущественным воздействием на патологически сниженное настроение или депрессивный аффект. Эйфоризирующим эффектом они не обладают, т.к. у здоровых лиц повышения настроения не вызывают. Вместе с психостимуляторами и препаратами нейрометаболического действия (ноотропами) они относятся к классу психоаналептиков (Delay P., Deniker P., 1961), т.е. средств, активирующих психическую деятельность, и составляют одну из наиболее представительных и динамично развивающихся групп психотропных средств.

До конца 50-х годов не существовало широко распространенного фармакологического способа лечения депрессий. Амфетамины применялись у больных с выраженной психомоторной заторможенностью, а опиаты, бромиды или барбитураты - при агитированных формах. Успехи такой терапии были весьма скромными по сравнению с достаточно высокоэффективной электросудорожной терапией (Серейский М. Я., 1949 и др.).

В середине 50-х годов при лечении больных туберкулезом ипрониазидом была подмечена его способность улучшать настроение и активизировать психомоторную сферу (Bloch R. G. с соавт., 1954). Первое клиническое использование антидепрессантов в психиатрической практике относится к тому же периоду, что и нейролептиков и началось с практически одновременного применения ипрониазида (Crane G. E., 1956; Klein N. S., 1958), относящегося к ингибиторам моноаминоксидазы (МАО), и имипрамина (Kuhn R., 1957), предложенного вначале в качестве антипсихотика вследствие его структурного сходства с молекулой хлорпромазина (аминазина) и явившегося родоначальником группы трициклических антидепрессантов. Хотя открытие у этих препаратов стимулирующих и улучшающих патологически сниженное настроение свойств произошло случайным образом и носило эвристический характер, оно, как часто бывает в науке, имело революционные последствия для всей терапии аффективных расстройств. Kielholz P., Battegay R. (1958) определили их основной - тимоаналептический компонент действия, т.е. влияние на собственно гипотимный аффект, и предложили выделить новый класс психотропных средств - антидепрессанты.

С тех пор основным методом лечения депрессий, прежде всего эндогенного спектра, является применение двух основных классов антидепрессантов: трициклических и ингибиторов МАО, которые оказываются эффективными в 60-70% случаев. Эта классификация устоялась, хотя и не является удачной, т.к. смешивает деление по химической структуре и механизмам действия. В последующем появились также атипичные по химическому строению препараты четырехциклической, а затем моно- и бициклической структуры, причем некоторые из них (например, пиразидол) обнаружили способность одновременно ингибировать МАО и обратный захват моноаминов.

антидепрессантов при ряде психосоматических заболеваний (синдром раздражения толстого кишечника, пептическая язва, астма, нейродермиты и др.), обсессивно-фобических и панических расстройств, включая агорафобию; нервной анорексии или булимии, нарколепсии, разнообразных болевых синдромах (включая мигрени, кардиалгии, диабетические, радикулитные и онкологические боли), вегето-диэнцефальных кризах, энурезе, гиперкинетических нарушениях (синдром дефицита внимания) у детей, синдроме хронической усталости и т.д.. Механизм действия тимоаналептиков при всех этих состояниях недостаточно ясен и, по-видимому, связан не столько с воздействием на гипотетическое первичное депрессивное расстройство, проявляющееся различными масками или эквивалентами, вследствие алекситимических нарушений, сколько с поливалентностью биологического действия самих препаратов.

Существенный прогресс был достигнут в первичном фармакологическом изучении действия антидепрессантов, в частности, благодаря появлению радиоизотопной техники рецепторного связывания. Знание силы воздействия препарата на те или иные нейрорецепторы позволяет уже на ранних этапах фармакологического скрининга достаточно точно прогнозировать определенные клинические эффекты, в том числе побочные явления или лекарственные взаимодействия, и создавать антидепрессанты с "заданным" спектром психотропных, нейротропных и соматотропных свойств.

На сегодняшний день в мире применяется около ста препаратов с тимоаналептической активностью, большинство из них зарегистрировано и у нас в стране. В связи с переходом к рыночной экономике в аптеках стали все чаще появляться малоизвестные или совсем неизвестные ранее средства, рекламные проспекты которых сообщают об очень высокой или почти универсальной их эффективности при депрессиях. Разобраться в этом не просто. Отсутствие объективной сравнительной информации и, как следствие, отсутствие должного результата вызывают определенный негативизм к новым препаратам среди практических врачей.

Новое поколение антидепрессантов стало действительно обладать большей быстротой и избирательностью действия и более высокой безопасностью применения (отсутствие сердечно-сосудистых и холинотических побочных явлений). Появление препаратов с высокой (норадренергическую, серотонинергическую, дофаминергическую и даже ГАМК-ергическую), на тот или иной тип пре- или постсинаптических рецепторов, тот или иной разрушающий нейромедиатор фермент (например, моноаминоксидазу типа А или типа В не только расширило набор терапевтических возможностей и повысило

безопасность лечения, но и позволило по-новому взглянуть на патогенез аффективных расстройств в целом, а также дало в руки клиницистов дополнительный инструмент для тонкого анализа психопатологической структуры депрессий.

Несмотря на значительные успехи, проблема фармакотерапии депрессий еще далека от разрешения. Клиническая практика и многочисленные сравнительные исследования показывают, что вновь синтезируемые препараты в целом не оказываются более эффективными, чем классические антидепрессанты. Более того, неблагоприятные тенденции современного патоморфоза психических заболеваний привели не только к видоизменению клинической картины депрессий, в том числе к появлению большого числа атипичных, стертых и скрытых форм, но и к изменению самого течения заболевания с укорочением ремиссий и частым присутствием в них флюктуирующей дистимитической симптоматики. Если в 1945 году 80% больных депрессивными заболеваниями выздоравливали, то в конце 70-х годов у 30% женщин и 10% мужчин течение депрессий приобрело хронический характер (Levin S., 1986). Такие затяжные депрессии с трудом поддаются лечению. Поэтому поиск путей оптимизации психофармакотерапии депрессий, повышение ее эффективности, проведение нешаблонной, патогенетически и клинически обоснованной тимоаналептической терапии с индивидуальным подходом к выбору того или иного антидепрессанта являются на современном этапе важнейшим условием успешной врачебной практики.

ЧАСТЬ

I

**ОБЩИЕ
ВОПРОСЫ**

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Большинство фармакологических эффектов антидепрессантов и их лекарственных взаимодействий происходит на уровне синаптической нейротрансмиссии. Ингибиторы МАО блокируют метаболические пути разрушения нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина), а трициклические антидепрессанты, их обратный захват (реаптейк) пресинаптической мембраной (механизм реаптейка в норме предотвращает гиперстимуляцию рецепторов постсинаптической мембраны). Итогом этого в обоих случаях является повышение содержания свободных нейромедиаторов в синаптической щели, вследствие чего продолжительность и интенсивность их возбуждающего воздействия на постсинаптическую мембрану повышается.

Первые теории, объясняющие лечебное действие трициклических антидепрессантов, основывались исключительно на пресинаптическом уровне воздействия этих веществ. В качестве биохимической причины развития депрессии выдвигался дефицит нейромедиатора либо в норадренергических синапсах, либо в серотонинергических (Schildkraut J. I., 1965; Corpen A., 1967, Лапин И. П., Оксенкруг Г. Ф., 1969 и др.).

Трициклические антидепрессанты делятся на третичные и вторичные амины, которые химически отличаются тем, что на азотной части боковой цепи молекулы имеются две метильные группы вместо одной. Третичные амины, к которым, например, относятся имипрамин, амитриптилин и кломипрамин, метаболизируются в организме во вторичные - дезимипрамин, нортриптилин и дезметилкломипрамин, которые принимают важное участие в формировании целостного терапевтического эффекта. Считается, что вторичные амины преимущественно блокируют обратный захват норадреналина, а третичные амины - как норадреналина, так и серотонина (кломипрамин даже в большей степени блокирует реаптейк серотонина).

Потенцирование серотонинергических структур мозга связывается с основным тимоаналептическим действием антидепрессантов, а норадренергических - с общим активирующим, в том числе психомоторную сферу, действием.

В последние годы норадреналину приписываются также функции нейромедиатора, поддерживающего уровень бодрствования (вигилант) организма и принимающего участие в формировании когнитивных адаптационных реакций, а серотонину - контроль за импульсивными влечениями, тревогой, половым поведением, агрессивностью, аппетитом, засыпанием, регуляцией циклов сна, чувствительностью к боли и др., поэтому последний иногда называют нейромедиатором "хорошего самочувствия".

Норадренергические нейроны находятся в голубом пятне (*locus coeruleus*), гиппокампе и в большей части коры головного мозга. Различные типы альфа- и бета-адренергических рецепторов обнаружены во многих структурах мозга. Серотонин как медиатор широко используется по всему организму, и большая его часть находится в кишечнике, где он регулирует процессы сокращения гладкой мускулатуры, а также в тромбоцитах, где он участвует в реакции агрегации. В ЦНС имеется только 2% всего серотонина организма, и большая часть серотонинергических нейронов располагается в ядрах шва мозга, где пересекаются многие нисходящие и восходящие нервные пути. Поэтому серотонин играет в ЦНС роль модулирующего нейромедиатора. Считается также, что серотонинергические нейроны супраоптического ядра принимают участие в регуляции циркадианных ритмов, т.е. внутренних биологических часов организма.

Экспериментальным путем была определена сила блокирующего влияния на реаптейк норадреналина и серотонина различных антидепрессантов (см. табл. 1.1.1 и 1.1.2), большинство из которых в большей степени блокировали обратный захват норадреналина, чем серотонина (Shank R. P. с соавт., 1987; Richelson E., 1991; Potter W. Z. с соавт., 1991; Bolden-Watson C., Richelson E., 1993; Hyttel J., 1993). При этом мапротилин (лудиомил), например, является в 470 раз более сильным блокатором реаптейка норадреналина, чем серотонина, дезипрамин (петилил) - в 380 раз, доксепин (синэксван) - в 15 раз, а классические трициклические антидепрессанты - имипрамин (мелипрамин) и амитриптилин - соответственно только в 3,2 и в 2,8 раза. Тразодон же, напротив, в 26 раз, а кломипрамин (анафранил) в 5 раз сильнее блокируют реаптейк серотонина, чем норадреналина. Не так давно появилась новая группа антидепрессантов, еще более избирательно блокирующих реаптейк серотонина. К ним в настоящее время относятся флувоксамин, флуоксетин (прозак), циталопрам, сертралин и пароксетин. При этом циталопрам в 3400 раз сильнее блокирует реаптейк серотонина, чем норадреналина, флувоксамин - в 160 раз, а флуоксетин - только в 23 раза

Таблица 1.1.1

Сравнительная активность некоторых антидепрессантов по блокаде обратного захвата норадреналина по отношению к серотонину

Антидепрессанты	Степень избирательности действия *
Мапротилин	470
Дезипрамин	380
Лофепрамин **	323
Протриптилин	290
Амоксапин	110
Нортриптилин	65
Доксепин	15
Бупропион	6,8
Тримипрамин	4,9
Имипрамин	3,2
Амитриптилин	2,8
Кломипрамин	0,19 (5)
Флуоксетин	0,043 (23)
Тразодон **	0,038 (26)
Флувоксамин **	0,0062 (160)
Пароксетин **	0,0036 (280)
Сертралин **	0,0012 (840)
Циталопрам	0,0003 (3400)

* - Показатель отражает во сколько раз блокирующий эффект препарата на реаптейк норадреналина превосходит его эффект на реаптейк серотонина

** - данные по Nyttel J. (1993)

(см. табл. 1.1.1). На основании этих данных была сформулирована теория патогенеза развития депрессии, предполагающая дисбаланс серотонин норадренергических систем мозга.

При оценке спектра фармакологической активности антидепрессанта нужно иметь в виду, что избирательность действия не равнозначна силе блокирующего влияния на реаптейк нейромедиатора. Так, по этому показателю наиболее мощным воздействием на обратный захват норадреналина в экспериментальных условиях обладает дезипрамин (см. табл. 1.1.2), который почти в 4 раза превосходит идущие вслед за ним нортриптилин (авентил), амоксапин и мапротилин. Существенную активность в этом отношении имеют также имипрамин, доксепин, амитриптилин, кломипрамин. Остальные

Таблица 1.1.2

Сравнительная фармакологическая активность современных антидепрессантов (без ингибиторов МАО)

Характер воздействия Препарат	Блокада реаптейка			Блокада постсинаптических рецепторов							NN
	НА	СЕР	ДА	H1	Муск	α_1	α_2	D2	C2	C3	
1. Амитриптилин	3	3	4	2	1	1	2	4	3	3	1
2. Амоксапин	2	4	4	3	4	2	4	1	1	?	2
3. Бупропион	5	6	3	5	6	5	6	6	6	?	3
4. Дезипрамин	1	4	5	4	3	3	5	4	5	5	4
5. Доксепин	3	4	5	1	2	1	3	4	3	?	5
6. Имипрамин	3	3	4	3	2	2	4	4	4	4	6
7. Кломипрамин	3	2	4	3	2	2	5	2	4	1	7
8. Мапротилин	2	6	4	2	4	2	5	4	4	?	8
9. Миансерин	4	5	5	2	4	2	1	4	2	3	9
10. Нортриптилин	2	4	4	3	2	2	4	4	3	4	10
11. Пароксетин	4	1	4	6	3	5	5	4	6	2	11
12. Сертралин	5	2	3	6	5	4	4	5	6	1	12
13. Тримипрамин	4	5	4	1	2	1	3	3	3	?	13
14. Тразодон	5	4	6	4	5	1	1	4	2	?	14
15. Флувоксамин	5	2	4	6	6	5	5	6	6	?	15
16. Флуоксетин	4	2	4	5	5	5	5	6	5	2	16
17. Циталопрам	6	2	6	4	5	4	6	6	6	?	17

Примечание: Относительная сила влияния антидепрессантов (одного препарата по отношению к другим) выражена по 6-балльной шкале:

- 1 - максимальный эффект (лидирующий по этой активности препарат)
- 2 - выраженный эффект
- 3 - умеренный эффект
- 4 - слабый эффект
- 5 - крайне слабый или сомнительный эффект
- 6 - отсутствие эффекта

НА - норадреналин, СЕР - серотонин, ДА - дофамин. Пояснения к таблице даются в тексте.

препараты достаточно слабо блокируют реаптейк норадреналина. Таким образом, наиболее сильными и избирательными норадренергическими антидепрессантами являются дезипрамин и мапротилин.

По силе блокирующего влияния на обратный захват серотонина выделяются пароксетин, сертралин, циталопрам и кломипрамин (анафранил), причем последний в 2 раза превосходит известный серотонинергический антидепрессант флувоксамин и в 4 раза - флуоксетин (Nyttel J., 1993), за которым следует амитриптилин и имипрамин. При этом амитриптилин действует почти в 3 раза сильнее тразодона, который является высоко избирательным, но слабым блокатором реаптейка серотонина (см.табл.1.1.1). За ним идет основная группа антидепрессантов. Наиболее слабыми в этом отношении препаратами оказались тримипрамин, мапротилин, миансерин и бупропион. Таким образом, наиболее сильными и избирательными серотонинергическими антидепрессантами являются пароксетин и сертралин.

Из таблиц также следует, что наиболее сильными антидепрессантами, неизбирательно блокирующими как обратный захват серотонина, так и норадреналина, является классическая триада трициклических антидепрессантов (имипрамин, амитриптилин и кломипрамин), эффективность которых при депрессиях проверена многолетним опытом их практического применения. Среди них следует выделить кломипрамин (анафранил, гидифен), который, наряду с равным по силе двум другим препаратам норадренергическим действием, в 5 раз сильнее блокирует пресинаптический захват серотонина и является на сегодня одним из самых мощных тимоаналептических средств.

В последнее время обнаруживается все больше фактов прямого воздействия антидепрессантов и на дофаминергическую систему, участие которой в патогенезе депрессий долгие годы игнорировалось. Дофаминергические нейроны находятся, главным образом, в подкорковых ганглиях, но их окончания также имеются в лимбических структурах и некоторых областях коры головного мозга. Считается, что дофаминергическая система в первую очередь принимает участие в регуляции моторной сферы и формировании поведенческих реакций, в том числе ангедонии при депрессии (Sachar E. 1985). Известно также, что депрессия - почти обязательный атрибут болезни Паркинсона, патогенез которой заключается в поражении дофаминовых нейронов экстрапирамидной системы мозга. Кроме того, в литературе неоднократно обсуждался антидепрессивный эффект различной дофаминстимулирующей терапии (Мосолов С. Н. с соавт., 1993 и др.). Оказалось, что при длительном применении трициклических антидепрессантов чувствительность пресинаптических дофаминовых рецепторов снижается. Более того, были получены новые эффективные при депрессиях соединения (номифензин, аминептин, бупропион), прямо блокирующие обратный захват дофамина. Среди них наибольшей силой и избирательностью действия обладают бупропион (велбутрин, амфebutамон)

(Cole J. с соавт., 1992; Nyttel J., 1993 и др.) и аминептин (не указан в таблице) (Rampello L. с соавт., 1991 и др.). За ними следуют сертралин, флуоксетин, нортриптилин, кломипрамин, амоксапин и амитриптилин, которые в 2,5-4 раза слабее бупропиона. Действие имипрамина, дезипрамина, доксемина и тразодона крайне слабое или полностью отсутствует. В целом различия между препаратами по силе блокирующего влияния на реаптейк дофамина по сравнению с другими нейромедиаторами выражены значительно меньше.

Этот несколько упрощенный механизм действия антидепрессантов в последнее время подвергся существенной коррекции. Оказалось, что селективность действия в отношении того или иного нейромедиатора не связана прямо с силой антидепрессивного эффекта препарата. Так, например, достаточно сильный антидепрессант тримипрамин (герфонал, сюрмонтил) обнаруживает относительно слабую блокирующую активность в отношении всех нейромедиаторов. Практически не влияют на реаптейк норадреналина, серотонина и дофамина миансерин, иприндол, тразодон (см. табл. 1.1.2). В то же время такой мощный ингибитор обратного захвата нейромедиаторов, как кокаин, не является антидепрессантом.

Большинство трициклических антидепрессантов обладают выраженными холинолитическими свойствами, которые, возможно, являются основой их седативного эффекта. Не исключено, что этот эффект связан также с прямым блокирующим действием препаратов на пресинаптические альфа-1-адренорецепторы и гистаминовые рецепторы в центральной нервной системе (ЦНС).

В последующем выяснилось, что молекулы большинства антидепрессантов способны непосредственно блокировать рецепторы постсинаптической мембраны, препятствуя действию нейромедиаторов. Прямое воздействие препаратов на постсинаптическую мембрану в настоящее время признается важной составной частью антидепрессивного эффекта (Garattini S., Samanin R., 1988; Ackenheil M., 1990; Richelson E., 1991; Leonard V. E., 1991 и др.).

Антидепрессанты связываются с различными рецепторами как в центральной, так и в периферической нервной системах. Однако сила их воздействия в сравнении с более специфическими средствами, используемыми в соматической медицине, относительно невелика. Так, тропность гетероциклических антидепрессантов к альфа-1, альфа-2 и бета-адренорецепторам варьирует от слабой до умеренной, а к серотониновым рецепторам - от слабой до средней выраженности (у амоксапина, тразодона и миансерина). Большинство антидепрессантов, за исключением амоксапина, слабо блокируют дофаминовые рецепторы. Однако, многие препараты клинически значимо блокируют мускариновые и гистаминовые рецепторы. Кроме того, последние годы появились данные, что некоторые трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин)

дезинпрамин, ролипрам) могут связываться также с опиатными рецепторами (Baraldi M. с соавт., 1983; Isenberg K. E., Cicero T. J., 1984;), чем отчасти можно объяснить их антиноциптивные (аналгезирующие) свойства.

Важная роль в механизмах развития эффекта антидепрессантов принадлежит постепенному изменению в процессе терапии рецепторной чувствительности. Этим, в частности, объясняется отставленность на 2-3 недели их клинического эффекта. Практически все антидепрессанты после 3-недельного введения в эксперименте вызывают, например, уменьшение числа и функциональной активности бета-адренергических постсинаптических рецепторов, хотя при однократном введении не оказывают на них никакого влияния, а также снижают выработку циклического аденозинмонофосфата (ЦАМФ) (Vetulani J., Sulser F., 1975 и др.). Большинство исследований показывают, что многие антидепрессанты при длительном применении вызывают гиперчувствительность альфа-1-адренергических рецепторов (увеличение плотности) и снижают чувствительность (уменьшение плотности и функциональной активности) бета-адренергических, ГАМК-ергических (типа В), альфа-2-адренергических и серотониновых (типа С2) рецепторов на постсинаптической мембране в кортикальных структурах мозга, а также снижают функциональную активность дофаминовых ауторецепторов и увеличивают плотность, но снижают активность лимбических серотониновых (типа С1А) рецепторов (Garrattini S., Samanin R., 1988; Leonard V. E., 1991, 1993 и др.).

Близкие изменения, за исключением увеличения чувствительности С2 серотониновых рецепторов, вызывает курсовое применение ЭСТ (Leonard V. E., 1991). Недавно были также получены новые интересные данные, что некоторые антидепрессанты при хроническом введении влияют на ионный транспорт через мембрану и высвобождают кальций (Rasangi G. C. с соавт., 1991). Этим отчасти, по-видимому, можно объяснить профилактические свойства, обнаруженные недавно у некоторых новых антидепрессантов (Altamura C., Percudani M., 1993; Montgomery S. A. с соавт., 1994 и др.) и сближающие их с препаратами тимоаналептического (нормотимического) действия.

В целом, нужно отметить, что тимоаналептический эффект любого антидепрессанта, особенно при длительном применении, реализуется посредством комплексного воздействия на большинство нейромедиаторных и рецепторных систем мозга. Эти эффекты отчасти могут быть объяснены в свете взаимодействия между различными моноаминергическими системами мозга. Стимуляция одной системы приводит к быстрым или отставленным по времени изменениям в другой системе моноаминов (Grahame-Smith D. G., 1992). Поэтому индивидуальный спектр психотропного, нейротропного и соматотропного

эффектов антидепрессанта зависит от соотношения в первичности и силе этих воздействий. Их совокупный учет часто позволяет подобрать единственно верный в каждом конкретном случае препарат, что, в конечном итоге, и определяет клинический успех терапии.

В экспериментальных условиях с использованием метода радиоизотопных лигандов была определена тропность различных антидепрессантов к рецепторным местам связывания (Sugrue M. F., 1983; Hall H., Ogren S. O., 1981; Ostrow D., 1985; Delini-Stula A., 1986; Shank R. P. с соавт., 1987; Schmidt A. W., Peroutka S. J., 1989; Koe B. K., 1990; Richelson E., 1991; Pinder R. M., 1991; Potter W. Z. с соавт., 1991; Hyttel J., 1993; Bolden-Watson C., Richelson E., 1993 и др.). Эти данные суммированы и для удобства сравнения представлены в ранжированном виде в таблице 1.1.2. Учитывалась лишь относительная сила действия отдельных антидепрессантов между собой, но не в сравнении со стандартными препаратами, которые оказывают максимальное блокирующее влияние на тот или иной рецептор и применяются в клинической медицине. По отношению к этим средствам, например, атропину среди М-холинолитиков, дифенилгидрамину (димедролу) среди Н1-антигистаминовых препаратов или галоперидолу среди нейролептиков-блокаторов Д2-дофаминовых рецепторов, активность антидепрессантов была значительно (иногда несравнимо) слабее. Парной к таблице 1.1.2 является таблица 1.1.3, в которой суммированы сведения о возможных клинических проявлениях различных сторон фармакологического действия антидепрессантов. Сравнение двух таблиц позволяет врачу самому легко определить клинико-фармакологический профиль действия любого из 17 представленных антидепрессантов и сделать правильный индивидуальный выбор. Приведем несколько примеров.

Указанные в таблицах фармакологические свойства антидепрессантов клинически могут проявляться в виде терапевтического эффекта и нежелательных побочных явлений. Так, блокада обратного захвата норадреналина, наряду с ослаблением выраженности симптомов депрессии и панического расстройства, может вызывать у некоторых больных развитие тремора и тахикардии, а также нарушение половой функции у мужчин. Этот же механизм действия трициклических антидепрессантов, по-видимому, ответственен за снижение антигипертензивного эффекта симпатомиметиков гуанетидинового ряда (октадин, изобарин, санотензин и др.), вследствие неспособности этих препаратов проникнуть через блокированную пресинаптическую мембрану, а также за потенцирование прессорных эффектов симпатомиметиков (адреналин, мезатон, фентоламин и др.). Поэтому антидепрессанты с большой силой блокирующего действия на реаптейк норадреналина (см. табл. 1.1.1) в большей степени способны вызывать эти побочные эффекты.

Таблица 1.1.3

Фармакологические свойства антидепрессантов и их вероятные клинические последствия

Фармакологические свойства	Возможные клинические эффекты
1. Блокада обратного захвата норадреналина (НА) нервными окончаниями	<ul style="list-style-type: none"> - ослабление депрессивной симптоматики (психомоторной заторможенности, пониженного настроения и др.). - уменьшение тревожно-фобических расстройств (панических атак, агорафобии) - тремор - тахикардия - нарушение половой функции у мужчин - снижение антигипертензивного эффекта симпатолитиков гуанетидинового ряда (октадин, изобарин, санотензин, эмизил, гилорел). - усиление прессорных эффектов симпатомиметиков.
2. Блокада обратного захвата серотонина (СЕР) нервными окончаниями	<ul style="list-style-type: none"> - ослабление депрессивной симптоматики (ангедонии, циркадно-витальных проявлений, пониженного настроения) - ослабление обсессивно-фобической симптоматики - усиление контроля за импульсивно-компульсивными действиями - подавление агрессивного и аутоагрессивного (суицидального) поведения - ослабление токсикоманической зависимости (влечение к алкоголю, табаку и т.д.) - ослабление болевого синдрома (антиноциптивное действие) - нарушение половой функции у мужчин - усиление или ослабление тревоги (доза-зависимый эффект) - тошнота, рвота, бурление в животе, диарея и другие диспептические жалобы - головные боли - анорексия (снижение аппетита) - неврологический "серотониновый" синдром: экстрапирамидная симптоматика (неусидчивость, тремор, дизартрия, гипертонус), миоклонические мышечные подергивания, гиперрефлексия, диафорез и др. (напр., при сочетании флуоксетина и ИМАО). - взаимодействие (потенцирование) с L-триптофаном, ингибиторами МАО и фенфлураминном.
3. Блокада обратного захвата дофамина (ДА) нервными окончаниями	<ul style="list-style-type: none"> - психомоторная активация (ажитация) - антипаркинсоническое действие - усиление психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики - снижение эффективности нейролептиков
4. Блокада гистаминовых H1 рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> - усиление эффекта центральных депрессантов (алкоголь, барбитураты, нейролептики, бензодиазепины) - седация, сонливость, спутанность - увеличение веса тела (усиление аппетита) - гипотензия - потенцирование эффектов антигистаминных средств

5 Блокада мускариновых рецепторов (холинолитическое действие)	<ul style="list-style-type: none"> - двоение в глазах (диплопия), нечеткость зрения - сухость во рту - синусовая тахикардия - запоры - задержка мочи - нарушение памяти - спутанность или холинолитический делирий у пожилых больных - потенцирование эффектов антихолинергических препаратов
6. Блокада α_1 -адренорецепторов	<ul style="list-style-type: none"> - усиление антигипертензивного действия адреноблокатора празозина (пратисол, минипресс) и terazолина (гитрин) - ортостатическая гипотензия, головокружения - рефлекторная тахикардия - сонливость, седация (?)
7. Блокада α_2 -адренорецепторов	<ul style="list-style-type: none"> - снижение антигипертензивного действия клофелина (гемитон, катапрессан, клонидин), метилдофы (альдомет, допегит), гуанабенза (витензин) и гуанфацина (тенекс) - приапизм
8. Блокада D ₂ -дофаминовых рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> - антипсихотическое действие (редукция галлюцинаторно-бредовой симптоматики) - экстрапирамидные двигательные расстройства - нарушение половой функции у мужчин - нарушение эндокринной функции (усиление выработки пролактина)
9. Блокада C ₂ -серотониновых рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> - анксиолитическое действие (ослабление тревоги) - антидепрессивное и частично антипсихотическое действие у больных шизофренией - ослабление депрессивной симптоматики - улучшение сна без выраженного гипнотического эффекта - уменьшение агрессивности - повышение аппетита (увеличение веса тела) - ослабление мигренозных головных болей - гипотензия - нарушение эякуляции
10. Блокада C ₃ -серотониновых рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> - анксиолитическое действие (ослабление тревоги) - антиэметические свойства (уменьшение тошноты, рвоты) - антипсихотические свойства - ослабление когнитивных расстройств при деменциях
11. Ингибирование MAO типа А (дезаминирование серотонина, норадреналина и дофамина)	<ul style="list-style-type: none"> - стимулирующий и антидепрессивный эффекты (психомоторная ажитация, ослабление депрессии) - усиление тревоги, бессонница, головная боль - нейротоксические расстройства - усиление прессорных эффектов симпатомиметических аминов (адреналина, мезатона и фентоламина) - взаимодействие с серотонинергическими антидепрессантами (усиление эффекта, развитие "серотонинового" синдрома) - тираминовые "сырные" реакции (тирамин, фенилэтиламин, копчености, бобовые, сыр, сливки, кофе, пиво, красное вино и др.) - взаимодействие с трициклическими антидепрессантами (гипертонический криз)
12. Ингибирование MAO типа В (дезаминирование Δ -фенил-этиламина, бензиламина и дофамина)	<ul style="list-style-type: none"> - расстройства гемодинамики - нарушение функции печени - антигипертензивное действие - антипаркинсоническое действие (усиление эффекта леводопы)

Блокада обратного захвата серотонина, помимо ослабления стержневой депрессивной симптоматики (ангедонии, циркадно-витальных проявлений, собственно гипотимического аффекта и др.), уменьшения выраженности обсессивно-фобической симптоматики, усиления контроля за импульсивно-компульсивными действиями, подавления агрессивного и аутоагрессивного поведения, в психической сфере может приводить при применении в малых дозах к временному усилению ажитации и бессонницы, а при более длительном применении, наоборот, вызывать отчетливое анксиолитическое действие и улучшать качество сна без гипнотического эффекта, а также ослаблять влечение к алкоголю и другим токсикоманическим агентам, в неврологической - вызывать характерный "серотониновый" синдром (см. табл. 1.1.3), который нередко развивается, например, при использовании повышенных доз флуоксетина в сочетании с ингибиторами МАО, а в соматической сфере - нарушать регуляцию артериального давления, снижать аппетит и вызывать тошноту, рвоту и другие диспептические расстройства вследствие периферической блокады реаптейка серотонина в кишечной стенке, но также и уменьшать порог болевой чувствительности и оказывать антиноциптивное действие.

Вместе с тем, нужно отчетливо сознавать, что выделение клинических серотонинергических и норадренергических эффектов носит весьма условный характер, поскольку в реальности в ЦНС эти две системы очень тесно взаимодействуют, оказывая модулирующее влияние друг на друга.

С блокадой нервными окончаниями реаптейка дофамина связывают стимулирующий эффект антидепрессантов, и прежде всего активацию психомоторной сферы. Клинический эффект дофаминергических антидепрессантов (бупропион, аминептин) и другой дофаминстимулирующей терапии (L-дофа, наком, мадопар, перголид, бромкриптин, пирибедил) наблюдается прежде всего при заторможенных формах депрессий, сопровождающихся нарушениями обмена дофамина, определенными нарушениями цикла сон-бодрствование, иногда латентной паркинсонической симптоматикой и часто резистентных как к трициклическим, так и к серотонинергическим препаратам (Agnoli A. с соавт., 1978; Post R. M. с соавт., 1978; Вовин Р. Я., Аксенова И. О., 1982; Mouret J. с соавт., 1987; Rampello L. с соавт., 1991; Cole J. с соавт., 1992; Мосолов С. Н. с соавт., 1993 и др.). При гиперстимуляции дофаминовой системы может усилиться ажитация, а у больных шизофренией - психотическая (галлюцинаторно-бредовая) симптоматика. Эта сторона фармакологической активности некоторых антидепрессантов находится в антагонистических отношениях с действием нейролептиков, эффективность которых при сочетанном применении может существенно понижаться. Вместе с тем, дискинетические побочные явления и паркинсонические расстройства могут ослабляться.

Наибольшую тропность в отношении рецепторной блокады трициклические антидепрессанты обнаруживают к гистаминовым H₁-рецепторам и в несколько меньшей степени к мускариновым, действие на которые, в основном, ответственно за хорошо знакомые клиницистам холинолитические побочные явления.

Известно, что существует два типа гистаминовых рецепторов - H₁ и H₂. Их нейромедиаторная роль в ЦНС в настоящее время выяснена недостаточно. В периферической нервной системе H₁-гистаминовые рецепторы отвечают за развитие аллергических и анафилактических реакций, а H₂-рецепторы регулируют секрецию желудочного сока. Первый синтезированный трициклический антидепрессант - имипрамин (мелипрамин, тофранил) первоначально разрабатывался как антагонист H₁-гистаминовых рецепторов. Известные антидепрессанты доксепин (синэксан, апонал), тримипрамин (скормонтил, петилил) и амитриптилин являются наиболее мощными антигистаминными средствами и даже применяются для лечения аллергических и дерматологических расстройств, не уступая по терапевтическому эффекту такому классическому H₁-гистаминовому антагонисту как димедрол (дифенилгидрамин). На H₂-гистаминовые рецепторы антидепрессанты, в сравнении с такими препаратами, как циметидин (тагамет, цинамет), оказывают незначительное влияние.

Клинические эффекты блокады H₁-гистаминовых рецепторов проявляются в развитии седации и сонливости (см. табл. 1.1.3). Кроме того, у ряда больных могут наблюдаться увеличение веса тела вследствие усиления аппетита (гистамин оказывает прямое угнетающее воздействие на гипоталамус) и ортостатическая гипотензия, а также возможно усиление эффекта центральных депрессантов. Слабый гистаминовый антагонист тразодон тем не менее часто вызывает седацию и сонливость, что, вероятно, связано с другими механизмами действия, в частности, относительно сильным блокирующим влиянием на альфа-1-адренорецепторы.

Сильное воздействие антидепрессанты оказывают на мускариновые рецепторы - один из двух основных видов холинергических рецепторов (никотиновые рецепторы практически не затрагиваются антидепрессантами). Большинство холинергических рецепторов ЦНС мускаринового типа. Считается, что они принимают участие в механизмах памяти. Мускариновые рецепторы имеются также в различных периферических органах (например, в желудочно-кишечном тракте), где регулируют процессы сокращения гладкой мускулатуры. Наиболее активным в отношении блокады мускариновых рецепторов является амитриптилин, в то время как тразодон лишен таких свойств. Сила антимуускаринового действия амитриптилина составляет примерно 15% в сравнении с атропином. Блокада антидепрессантами мускариновых рецепторов ответственна за развитие наибольшего числа побочных эффектов - двоение в глазах, сухость во

рту, запоры, задержка мочи, синусовая тахикардия, нарушение памяти (см. табл. 1.1.3). В более тяжелых случаях, особенно у пожилых людей, возможно развитие холинолитического делирия. При развитии этих явлений врачу лучше остановить свой выбор на средствах, обладающих минимальными холинолитическими свойствами, типа пиразидола, тразодона, миансерина, мапротилина, сертралина, флуоксетина или флувоксамина (см. табл. 1.1.2). Следует избегать применения антидепрессантов с выраженным холинолитическим действием у больных глаукомой (повышение внутриглазного давления) и заболеваниями предстательной железы (простатитами, аденомой и др.) вследствие возможного усиления задержки мочи.

Альфа-1 и альфа-2-адренорецепторы имеются как в центральной, так и в периферической нервной системах и играют решающую роль в регуляции кровяного давления. Наибольший аффинитет к альфа-1-адренорецепторам среди антидепрессантов имеют амитриптилин, доксепин, тразодон и тримипрамин, а наименьший - дезипрамин, а также бупропион и новые серотонинергические антидепрессанты - флуоксетин, пароксетин и сертралин. Причем по силе своего влияния трициклические антидепрессанты сопоставимы с действием малонизбирательного альфа-антагониста фентоламина. Антидепрессанты с сильным альфа-1-блокирующим действием могут вызывать ортостатическую гипотензию с сопутствующими головокружениями и рефлекторной тахикардией. При их сочетании с празозином (пратисол, минипресс), который является мощным альфа-1-адреноблокатором, может иметь место усиление антигипертензивного эффекта.

На альфа-2-адренорецепторы антидепрессанты оказывают относительно слабое влияние, поэтому в клинике связанные с ними эффекты встречаются крайне редко. Однако нужно иметь в виду возможность снижения антигипертензивного действия клофелина (гемитон, катапрессан, клонидин), метилдофы (альдомет, допегит) и нового альфа-2-адренергического антагониста - гуанабенза (витензин) и гуанфацина (тенекс). Наибольший аффинитет к альфа-2-адренорецепторам имеют миансерин, тразодон и в несколько меньшей степени амитриптилин. Сочетанием этого свойства с практическим отсутствием антагонистического влияния на мускариновые рецепторы у тразодона можно объяснить достаточно частое развитие приапизма при применении этого препарата.

Антидепрессанты способны проявлять конкурентный антагонизм к дофаминовым рецепторам, но обладают крайне слабым в этом отношении действием. Наибольший аффинитет к D₂-дофаминовым рецепторам обнаруживает амоксапин - производное нейролептика локсапина, что делает оправданным применение препарата при психотической депрессии и различных депрессивно-бредовых состояниях. Отрицательные стороны блокады D₂-дофаминовых рецепторов могут

проявляться в виде экстрапирамидных двигательных расстройств (прежде всего акатизии, которая усиливается при сочетании с эстрогенными препаратами), а также нарушений эндокринной функции, которые связаны со стимуляцией выработки гормона пролактина (галакторея, дисменорея, сексуальная дисфункция, включая развитие импотенции).

Наиболее интенсивно в последние годы изучалось влияние антидепрессантов на различные механизмы функционирования центральной серотонинергической системы. Как известно, серотонин взаимодействует с несколькими подтипами специфических рецепторов (в настоящее время известно по крайней мере 10 таких подтипов). Агонисты 5А-постсинаптических рецепторов (например, тандоспирон, флезиноксан, гепирон, ипсапирон, буспирон) и антагонисты 5С2 рецепторов (например, сетоперон, кетансерин, амесергид, нефазодон, миансерин, миртазапин, ритансерин) обнаружили отчетливые анксиолитические и некоторые тимоаналептические свойства. Воздействие на 5С2-рецепторы, по-видимому, частично ответственно также за антиагрессивный, антипсихотический и антидефицитарный эффекты рисперидона, оланзапина, карипипрамина (празинил), клозапина (лепонекс, алемоксан), пипамперона (дипиперон). С воздействием на 5С1D-постсинаптические рецепторы связывают антимигренозный эффект суматриптана, который также, возможно, обладает антиагрессивным и антиобсессивным действием; с блокадой 5С1В-рецепторов - антиагрессивный эффект эльтопризина и с блокадой 5С1С-рецепторов - антипсихотические свойства бифеперида (Price L. H. с соавт., 1990; Fabre L. F., 1990; Niemegeers C. J. E., 1990; Pinder R. M., 1991; Leonard B. E., 1991; 1993; Grof P. с соавт., 1993 и др.).

Многие антидепрессанты способны конкурентно блокировать серотонинергические рецепторы, в большей степени оказывая влияние на второй тип (см. табл. 1.1.2). Клинические последствия этого действия точно не известны. Помимо психотропных эффектов, с ним могут быть связаны повышение аппетита (увеличение веса тела) и улучшение сна (Pinder R.M., 1991). Блокада 5С2-рецепторов может привести также к нарушениям эякуляции у мужчин. Возможно, что гипотензивный эффект некоторых антидепрессантов, аналогично действию кетансерина (антигипертензивное средство), связан с воздействием на 5С2-серотонинергические рецепторы. Кроме того, серотонин, вызывая сокращение гладкой мускулатуры сосудистой стенки, вероятно, принимает участие в возникновении цереброваскулярных головных болей, при которых помогает известный серотонинергический антагонист метисергит. Амоксапин по силе блокирующего действия на 5С2-рецепторы в 11 раз превосходит этот препарат, а тразодон, нефазодон и миансерин очень близки к нему по этому показателю (см. табл. 1.1.2). Не исключено, что антидепрессивный эффект селективных ингибиторов обратного захвата серотонина также отчасти связан с воздействием на гиппокампальные 5С2

постсинаптические рецепторы. Антагонисты лимбических постсинаптических С3-рецепторов - ондасетрон (зофрен), трописетрон, гранисетрон - обладают отчетливыми анксиолитическими, антиэметическими и антипсихотическими свойствами, а также оказывают положительный эффект при деменциях. Каждый рецептор связан со своей системой вторичных внутриклеточных медиаторов - С1 активирует аденилат-циклазу, приводя к выбросу циклического аденозинмонофосфата (ЦАМФ), С2 - фосфолипазу С, продуцируя диацилглицерол и инозитолтрифосфат, С3 рецептор непосредственно связан с ионным каналом, напрямую влияя на его проницаемость. Недавно были обнаружены также С4- и С5-серотонинергические рецепторы, роль которых не ясна. Различные подтипы рецепторов встречаются по всему мозгу, где они выполняют разные физиологические функции. Более того, некоторые серотониновые рецепторы были найдены в областях, контролируемых другими нейромедиаторами. Это позволяет предположить, что серотонин играет важную роль модулятора других нейросистем (Cowen P. J., 1991; Leonard B. E., 1991, 1993; Dubovsky S. L., 1994). Несомненно, что дальнейшее изучение центральных механизмов серотонинергической системы должно позволить синтезировать препараты, более избирательно воздействующие на различные клинико-патологические состояния. Уже сейчас в список расстройств, при которых оказались эффективны серотонинергические антидепрессанты, входят не только депрессии, но и панические реакции, обсессивно-компульсивные нарушения и другие тревожные и фобические синдромы - булимия, синдром дефицита внимания у детей, катаплексия и т.д. (Den-Boer J. с соавт., 1987; Burrows G. с соавт., 1988; Aberg-Wistedt A., 1989; Shader R. I., 1994 и др.).

В последнее время отмечается новое усиление интереса к ингибиторам МАО, от применения которых отказались в 70-е годы из-за развития выраженной артериальной гипертензии. Эти реакции связаны с длительным (необратимым) угнетением кишечной МАО типа А, которая в норме инактивирует тирамин, получающийся вследствие переработки некоторых пищевых продуктов и способствующий повышению кровяного давления (см. табл. 1.1.3). Большинство классических ингибиторов МАО (ипрониазид, ниламид, фенелзин, транилципромин и др.) недифференцированно и необратимо (восстановление ферментативной активности происходит около двух недель) блокируют как МАО типа А, так и МАО типа В. Применение избирательных ингибиторов МАО типа А (например, клоргилин) и типа В (например, депренил, паргиллин) показало, что антидепрессивный, симпатомиметический и тираминовый эффекты связаны с ингибированием МАО типа А, ответственной за дезаминирование основных моноаминов, в большей степени норадреналина и серотонина, как на центральном, так и на периферическом уровнях. Ингибиторы МАО типа А усиливают действие и накопление

серотонина, с чем, вероятно, связана резкая преципитация развития специфических побочных эффектов при сочетанном применении с серотонинергическими антидепрессантами. МАО типа В локализуется на периферии и дезаминирует бета-фенилэтиламин, бензиламин и дофамин. Ее угнетение клинически может проявляться в нарушении регуляции артериального давления (преимущественно в сторону его понижения, например, паргилин является активным гипотензивным средством), расстройствах функции печени и усилении дофаминергических эффектов (антипаркинсоническое действие).

В последнее время появились новые препараты (пиразидол, инказан, бефол, тетриндол, моклобемид, толлоксатон, бефлоксатон и др.) - обратимые ингибиторы МАО (активность фермента восстанавливается в течение нескольких часов), не вызывающие тираминовых реакций. Ингибиторы МАО недифференцированно и не зависимо от дозы усиливают выброс в синаптическую щель всех моноаминов и, следовательно, оказывают активирующее воздействие сразу практически на все нейромедиаторные процессы в периферической и центральной нервных системах. Ингибиторы МАО (как неселективные, так и МАО типа А) при длительном применении вызывают почти такие же изменения рецепторной чувствительности, как и трициклические антидепрессанты, т.е. снижают плотность и чувствительность бета- и альфа-2-адренорецепторов и серотониновых рецепторов, но не влияют на дофаминовые и мускариновые рецепторы (Murphy R. L. с соавт., 1984). Понятно, что в клинике уменьшение чувствительности, например, альфа-2-адренорецепторов может вызвать снижение гипотензивного эффекта клонидина (клофелин) (Siever L. J. с соавт., 1982), а бета-рецепторов - изменение эффективности ряда адреномиметиков (изадрин, сальбутамол и др.).

Описанные фармакологические эффекты антидепрессантов на различные моноамины развиваются сразу после введения начальной дозы препарата. При длительном введении антидепрессантов (2-3 недели) нередко развиваются процессы адаптации и могут появиться другие побочные явления. Это происходит, главным образом, вследствие снижения чувствительности и плотности пресинаптических альфа-2- и бета-1-адренорецепторов, некоторого усиления чувствительности постсинаптических альфа-1-адренорецепторов и серотониновых рецепторов, увеличения числа мускариновых рецепторов, а также усиливающегося высвобождения норадреналина и серотонина. Однако, и в этом отношении антидепрессанты проявили неоднородность действия. Так, селективный ингибитор обратного захвата серотонина - флуоксетин и блокатор реаптейка дофамина - бупропион не меняют плотность и функциональную активность кортикальных бета-рецепторов (Leonard B. E., 1991; Grahame-Smith D. G., 1992).

Таким образом, современный уровень знаний позволяет сделать вывод, что механизмы действия антидепрессантов остаются пока

недостаточно ясными. Отдельные препараты существенно различаются между собой во влиянии на различные нейромедиаторные и нейрорецепторные системы как при остром, так и при хроническом введении. Наибольшую общность действия как различные антидепрессанты, так и ЭСТ обнаруживают лишь в отношении качественной (адаптационной) перестройки функционального состояния рецепторных мембран (изменение рецепторной чувствительности) при более менее длительном применении. Эти изменения происходят параллельно с развитием терапевтического эффекта. Тем не менее современные фармакологические данные позволяют существенно расширить наши представления о природе действия и клинических эффектах антидепрессантов. Более того, профиль фармакодинамической активности во многом определяет и индивидуальный спектр их психотропного, нейротропного и соматотропного действия, которым нужно руководствоваться при выборе того или иного антидепрессанта для конкретного больного.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Современный уровень знаний о нейромедиаторных (моноаминовых) механизмах фармакологического действия различных антидепрессантов делает оправданной попытку создания более патогенетически обоснованной фармакодинамической классификации (см. табл. 1.2). При этом можно выделить 2 основных класса соединений с тимоаналептической активностью:

1) блокаторы нейронального (пресинаптического) захвата моноаминов ("ингибиторы мембранного насоса" - Spencer P. S. J., 1977), к ним относятся преимущественно трициклические антидепрессанты, и

2) блокаторы путей метаболического разрушения моноаминов (ингибиторы моноаминоксидазы).

В первой группе важно различать препараты с преимущественно норадренергическим, серотонинергическим или дофаминергическим влиянием. Первые две нейромедиаторные системы тесно связаны между собой, и у некоторых препаратов (например, кломипрамина) трудно вычленить преобладающее влияние, поэтому они относятся к блокаторам смешанного типа или антидепрессантам с широким спектром биохимического действия. Как правило, это наиболее мощные тимоаналептики.

В традиционной группе ингибиторов MAO (вторая группа) в последние годы ведущая роль переходит к ингибиторам короткого или обратимого действия, причем избирательно блокирующим MAO типа А.

Третью группу представляют средства, прямо стимулирующие рецепторы постсинаптической мембраны. Большинство из них формально не относится к классу антидепрессантов (кроме виллоксазина, бефуралина и аминептина), но способны существенно потенцировать их терапевтический эффект или обнаруживают собственные тимоаналептические или психостимулирующие свойства у части

Фармакодинамическая классификация антидепрессантов и средств с тимоаналептическими и психостимулирующими свойствами

1. БЛОКАТОРЫ ПРЕСИНАПТИЧЕСКОГО ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ

А	Б	В	Г
ПРЕИМУЩЕСТВЕННО # НОРАДРЕНАЛИНА (НА)	ПРЕИМУЩЕСТВЕННО # СЕРТОНИНА (СЕР)	СМЕШАННОГО ТИПА # (НА+СЕР)	ПРЕИМУЩЕСТВЕННО # ДОФАМИНА (ДА)
ДЕЗИПРАМИН МАПРОТИЛИН ПРОТРИПТИЛИН АМОКСАПИН НОРТРИПТИЛИН ОКСАПРОТИЛИН ЛОФЕПРАМИН ТОМОКСЕТИН ПИЗОКСЕТИН КИНУПРАМИН ДИМЕТАКРИН ДЕБЕНЗЕЛИН ДОСУЛЕПИН ФТОРАЦИЗИН ТАНДАМИН ПОРТАЛАМИН БЕНЗОКСАЗОЦИН	ПАРОКСЕТИН ЦИТАЛОПРАМ СЕРТРАЛИН ФЛУОКСЕТИН ФЛУВОКСАМИН ИНДАЛПИН ◊ АЛАПРОКЛАТ ИФОКСЕТИН ФЕМОКСЕТИН МЕДИФОКСАМИН ЗИМЕДИЛИН ◊ ТРАЗОДОН	КЛОМИПРАМИН АМИТРИПТИЛИН** ИМИПРАМИН** МЕЛИТРАЦЕН ВЕНЛАФАКСИН БУТРИПТИЛИН ДОКСЕПИН МИДАЛЦИНРАН КЛОВОКСАМИН ДУЛОКСЕТИН	НОМИФЕНЗИН ◊ ДИКЛОФЕНЗИН АМИНЕПТИН БУПРОПИОН ТРАЗИМУ ЭЗИЛАТ МИНАПРИН (?)

- ПРЕПАРАТЫ ПО ВОЗМОЖНОСТИ РАСПОЛОЖЕНЫ В СООТВЕТСТВИИ С СИЛОЙ ИХ БЛОКИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ;

◊ - ПРЕПАРАТ ИЗЪЯТ ИЗ ОБРАЩЕНИЯ

2. БЛОКАТОРЫ ПУТЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РАЗРУШЕНИЯ МОНОАМИНОВ

А	Б	В	Г
НЕОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ	НЕОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ	ОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ	ОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ
ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ ◆	НЕИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ (МАО А И Б)	ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ МАО А	НЕИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ (МАО А И Б)
МАО А КЛОРГИЛИН ПАРГИЛИН ГАРМИН МАО Б ДЕПРЕНИЛ ГАРМАЛИН БАЗИНАПРИН	ИПРОНИАЗИД НИАЛАМИД ФЕНЕЛЗИН ТРАНИЛЦИПРОМИН ИЗОКАРБОКСАЗИД	ПИРАЗИДОЛ МОКЛОБЕМИД ТОЛОКСАТОН БРОФАРОМИН ТЕТРИНДОЛ БЕФОЛ АМИФЛАМИН БЕФЛОКСАТОН	КАРОКСАЗОН ИНКАЗАН ИНДОПАН СИДНЮФЕН ШИМОКСАТОН

◆ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

ПРИМЕЧАНИЕ:

* - НЕСМОТРИ НА ДРУГОЙ ИЛИ ПОЛИВАЛЕНТНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ПРЕПАРАТ В ЦЕЛОМ МОЖНО ОТНЕСТИ ТАКЖЕ К ГРУППЕ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ;

** - В МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ЭТИХ ПРЕПАРАТОВ БОЛЬШУЮ РОЛЬ ИГРАЕТ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИХ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ - НОРТРИПТИЛИНА И ДЕЗИПРАМИНА, ПОЭТОМУ ИХ МОЖНО ОТНЕСТИ К ПЕРВОЙ ГРУППЕ;

◊ - ПРЕПАРАТ ИЗЪЯТ ИЗ ОБРАЩЕНИЯ

? - ДАННЫЕ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОРЕЧИВЫ (ИХ МОЖНО ОТНЕСТИ К ДЛИННОЙ ГРУППЕ ПРЕПАРАТОВ УСЛОВНО);

1 - БЛОКИРУЕТ ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ - АНТИДЕПРЕССАНТЫ;

2 - ~~2~~ - АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ;

3 - ~~3~~ - АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ;

4 - ~~4~~ - АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ;

5 - СТИМУЛИРУЮТ ТАКЖЕ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ, ВЫСВОБОЖДАЮТ ДА И НА ИЗ ДЕПО И ЯВЛЯЮТСЯ ОБРАТИМЫМИ ИНГИБИТОРАМИ МАО ТИПА А;

6 - ПРЕДШЕСТВЕННИКИ СЕР;

7 - "ТИМОТРАНКВИЛИЗАТОРЫ";

8 - ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ДА;

9 - ВЫСВОБОЖДАЕТ ТАКЖЕ НА ИЗ ДЕПО;

10 - БЛОКИРУЕТ ТАКЖЕ ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ;

11 - ОБЛЕГЧАЕТ ТАКЖЕ РЕАКТЕЙ СЕР;

12 - БЛОКИРУЕТ ТАКЖЕ СЕРТОНИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ;

13 - СТИМУЛИРУЕТ СЕРТОНИНОВУЮ И ДОФАМИНОВУЮ СИСТЕМЫ;

14 - ИНГИБИТОР ЦАМФ-ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ;

15 - МОДУЛЯТОРЫ ПРОНИЦАЕМОСТИ КЛЕТочНОЙ МЕМБРАНЫ;

16 - АНТАГОНИСТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ;

17 - БЛОКИРУЕТ ПРЕ- И ПОСТСИНКЛИТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ, ОБЛАДАЕТ СМЕШАННЫМ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИМ И СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ;

18 - АГОНИСТЫ С1А СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ.

3. ПРЯМЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ПОСТСИНАПТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

А	Б	В	Г
<p>НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ</p> <p>ИОХИМБИН¹ ВИЛОКСАЗИН² БЕФУРАЛИН² КЛОНИДИН² ИДАЗОКСАН² САЛЬБУТАМОЛ³ КЛЕМБУТЕРОЛ ПРОЛИНТАН СИДНОКАРБ (?) МОДАФИНИЛ⁴ АДРАФИНИЛ⁴</p>	<p>СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ</p> <p>L-ТРИПТОФАН⁶ 5-ОКСИТРИПТОФАН⁶ ФЕНФЛУРАМИН ДЕКСФЕНФЛУРАМИН ФЛЕЗИНОКСАН¹⁰ ИПСАПИРОН¹⁸ ТАДОСПИРОН¹⁸ ГЕПИРОН¹⁸ БУСПИРОН (?)¹⁸</p>	<p>ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ</p> <p>L-ТИРОЗИН⁹ ЛЕВОДОПА⁹ (НАКОМ, МАДОНА) ФЕТИЛАЛАНИН⁹ ПЕРГОЛИД БРОМКРИПТИН ФИПЕКСИД РОКСИДОЛ АМИНЕПТИН (?) ПИПРАДОЛ⁵ АМФЕТАМИНЫ⁵ МЕТИЛФЕНИЛАТ⁵</p>	<p>ГАМКЕРГИЧЕСКИЕ</p> <p>ПРОГАБИД ФЕЛГАБИН АЛЬПРАЗОЛАМ⁷ (?) АДОНАВОЛАМ⁷ (?) КЛОМАЗЕПАМ⁷ (?) ТОМЕТАЛИН⁷ ОКСИЛИДИН⁷ КАЛЬМАЗЕПИН (?) ОКСКАРБАЗЕПИН (?)</p>

4. ПРЕПАРАТЫ С НЕДОСТАТОЧНО ИЗВЕСТНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

А	Б	В	Г	Д	Е
<p>БЛОКАТОРЫ СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (АНТАГОНИСТЫ СЕР)</p> <p>ЦИПРОГЕПАДИН РИТАНИСЕРИН⁹ МИАНСЕРИН¹⁰ МИРТАЗАЛИН¹⁷ ТРАЗОДОН (?) НЕФАЗАДОН ДАНИТРАЦЕН АЗАФЕН (?) АМОКСАЛИН⁸ (?) ТРИМИПРАМИН⁸ ОПИПРАМОЛ (?) ТИАЧЕПТИН¹¹ (?) БУСПИРОН⁷ (?)</p>	<p>ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ</p> <p>ТОФЕНАЦИН БИПЕРИДИН ТРИГЕКСИФЕНИДИЛ ОРФЕНАДРИН</p>	<p>ПРЕПАРАТЫ, ОПОСРЕДОВАННО СТИМУЛИРУЮЩИЕ НЕЙРОПЕРЕДАЧУ ЧЕРЕЗ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ЭНДОКРИННЫЕ СРЕДСТВА</p> <p>БУПРЕНОРФИН ДЕСТИРОЗИН-ГАММА-ЭНДОРФИН ТИРОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОН (ТРН) (?) КАПТОПРИЛ МЕТИРАЛОН¹⁶ КЕТОКОНАЗОЛ¹⁶ МИФИПРИСТОН¹⁶ ЭБИРАТИД МЕСТЕРОЛОН (АНДРОГЕНЫ) ЭСТРОГЕНЫ (?) ОКСИТОЦИН (?) ВАЗОПРЕСИН (?)</p>	<p>НЕЙРО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ С ТИМОАНА-ЛЕПТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ (НООТРОПЫ)</p> <p>S-АДЕНО-ЗИЛМЕТИОНИН (?) МЕ ФЕКСАДИН МЕКЛОФЕНКОКСАТ ЭКСИФОН БИФЕМЕЛАН ИНДЕЛОКСАЗИН</p>	<p>БЛОКАТОРЫ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ (ТИМОНЕЙРОЛЕПТИКИ)</p> <p>С СЕДАТИВНЫМ КОМПОНЕНТОМ ДЕЙСТВИЯ</p> <p>ХЛОРЭТРИКСЕЛ ДЕВОМЕТПРОМАТИН ЛОКСАЛИН ФЛУПЕРЛАДИН ФЛУПЕНТИКСОЛ</p> <p>СО СТИМУЛИРУЮЩИМ КОМПОНЕНТОМ ДЕЙСТВИЯ</p> <p>РИСПЕРИДОН¹² СУЛЬПИРИД КАРТИПРАМИН КАРБИДИН КЛОКАПРАМИН МЕТОФЕНАЦИН ЭТЕПТИН ПИМОЗИД</p>	<p>МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕ ИЗВЕСТЕН</p> <p>МИОСИРИН¹³ ИПРИДОЛ МЕТАПРАМИН⁸ БИНОДАНТИН РЕЛИСПРАМ¹⁴ ЦЕФЕДРИН⁹ S-АДУНО-ЗИЛМЕТИОНИН¹⁵ СОЛИ ЛИТИИ¹⁵ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ (ВЕРАПАМИЛ, ДИЛТИАЗЕМ И ДР.)¹⁵</p>

депрессивных больных (детальный обзор работ по их применению при депрессиях можно найти, например, у Goodwin F. K., Jamison K. R., 1990). По преобладанию оказываемого ими влияния на ту или иную нейромедиаторную систему возможно выделить норадренергические, серотонинергические, дофаминергические и ГАМК-ергические препараты. Многие из них по структуре являются предшественниками нейромедиаторов (L-триптофан, 5-окситриптофан, L-тирозин, фенилаланин, препараты L-дофа) и, следовательно, прямо увеличивают их содержание в синаптической щели (их применение при депрессиях подробно изложено во второй части книги, см. главу 2.3.2). Другие непосредственно воздействуют на тот или иной вид постсинаптических рецепторов. Например, сальбутамол (вентолин) и клембутерол (спиропент) избирательно стимулируют бета-адренорецепторы (Simon P. с соавт., 1978; Lecrubier Y. с соавт., 1980; Widlocher D., Simon P., 1987); клонидин (клофелин, гемитон, катапрессан) и идазоксан - альфа-2-адренорецепторы (Jimerson D. C. с соавт., 1980); ипсапирон, тандоспирон, флезиноксан, тепирон, буспирон - C1A - серотониновые рецепторы (Leonard B. E., 1993); фенфлурамин (пондерал, пондеракс) и Д-фенфлурамин (дексфлурамин, изомерид) - C2-серотониновые рецепторы (Dolfus S., Petit M., 1988 и др.); пирибедил, перголид, бромкриптин (парлодель) и роксиндол - D2-дофаминергические рецепторы (Post R. M. с соавт., 1978; Agnoli A. с соавт., 1978; Waehrens J., Gerlach J., 1981; Mouret J. с соавт., 1987; Vouckoms A., Mangini L., 1993 и др.). Третьи (большинство симпатомиметических психостимуляторов) одновременно воздействуют на постсинаптические рецепторы и облегчают пресинаптическое высвобождение нейромедиатора (как норадреналина, так и дофамина) из депо (Машковский М. Д. с соавт., 1983; Woods S. W. с соавт., 1986; Satel S. L., Nelson J. C., 1989 и др.). При этом амфетамины (фенамин, метилфенидат и др.) в большей степени стимулируют дофаминергические рецепторы, а сиднонимины (сиднокарб) и ряд других центральных симпатомиметиков (см. табл. 1.2) - норадренергические.

Особое внимание в последние годы было привлечено к стимуляторам ГАМК-ергической системы. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), как известно, выполняет роль тормозного нейромедиатора в ЦНС. В патогенетических механизмах развития депрессии, по-видимому, имеет значение снижение функциональной активности этой системы (Lloyd F. с соавт., 1989). Длительное применение многих антидепрессантов и электросудорожной терапии в эксперименте у животных увеличивает плотность ГАМК-ергических рецепторов типа В и уменьшает плотность бета-адренергических рецепторов. У двух ГАМК-

ергических агонистов - прогабида (габрен) и фенгабина - было обнаружено тимоаналептическое действие, не уступающее классическим трициклическим антидепрессантам (Bartholini L. с соавт., 1986; Musch B., Garreau G., 1986 и др.), и отсутствие холинолитических побочных эффектов. Известные антидепрессивные свойства антиконвульсантов - карбамазепина (финлепсин, тегретол), окскарбазепина (трилептал) и клоназема (ривотрил, антелепсин) также свидетельствуют в пользу этой гипотезы (Post R. M., 1988; Kishimoto A. с соавт., 1988 и др.). У новой группы эффективных антидепрессантов триазолобензодиазепинового ряда ("тимотранквилизаторы"), к которым относятся альпразолам (ксанакс, кассадан) и адиназолам (дерацин), также обнаружен стимулирующий ГАМК-ергическую систему эффект (Lloyd F., Morselli I., 1987; Dunner D. L. с соавт., 1987; Fawcett J. с соавт., 1987, 1993). Тимоаналептические свойства проявили и другие транквилизаторы, например, зометалин (Tuason V. B. с соавт., 1980), буспирон (Fabre L. F., 1990), отечественный препарат оксилдин (бензоклидин) (Авруцкий Г. Я., Недува А. А., 1988) и каптодиам (коватин) (Loo H., Zarifian E., 1983).

И, наконец, механизм действия многих клинически апробированных антидепрессантов остается недостаточно ясным. Они составили четвертую группу (см. табл. 1.2). Некоторые из них активно блокируют С2-серотониновые рецепторы (ритансерин, тразодон, амоксапин, пизотифен, тримипрамин), другие облегчают обратный захват серотонина (тианептин) и, таким образом, оказывают антисеротониновый эффект. Третьи, наряду с этим, обнаруживают норадренергическую активность, причем не только вследствие блокады реаптейка норадреналина, как амоксапин, но и по иным механизмам (блокада пресинаптических альфа-2-адренорецепторов), как миансерин.

Особую группу составляют так называемые "тимонейролептики", которые при применении в небольших дозах могут оказывать растормаживающий или, по некоторым данным, даже тимоаналептический эффект. Как и у типичных нейролептиков, основной механизм их действия заключается в блокировании дофаминергических рецепторов (преимущественно D2-рецепторов) постсинаптической мембраны. Однако в малых дозах эти препараты могут стимулировать пресинаптические дофаминовые рецепторы (Colonna L., Petit M., 1979) и вызывать растормаживающий в психомоторной сфере эффект (Colonna L., Petit M., 1979; Standish-Barry H. M. с соавт., 1983; Petit M., Dolfus S., 1987). К этой группе стимулирующих тимонейролептиков относятся (в порядке убывания их дезингибирующей активности) сульпирид (эглонил, догматил), карпипрамин (празинил, дефектон), клокапрамин (клофектон),

отечественный препарат - карбидин, пимозид (ОРАП), метофеназин (френолон), рисперидон, зотепин (лодопин). Рисперидон блокирует также С₂-серотониновые рецепторы и обладает антиаутистическими, антикататоническими и умеренными седативными свойствами, а также, по-видимому, определенным собственно тимоаналептическим действием (по химической структуре препарат близок к антидепрессанту ритансерину).

К другой подгруппе тимонейролептиков относятся препараты с седативным компонентом действия, которые, по представлениям ряда авторов (Kielholz P., 1967; Robertson M. M., Trimble M. R., 1982; Woggon D., 1986; Crogg L., 1988), обладают некоторой способностью улучшать настроение, особенно при психотических (тревожных или бредовых) формах депрессий: левомепромазин (тизерцин, нозинан), хлорпротиксен (труксал, тарактан), флупентиксол (флуанксол), флуперлапин, локсапин (близок по химической структуре к антидепрессанту амоксапину).

Некоторые исследователи считают, что важное значение в формировании целостного терапевтического эффекта трициклических антидепрессантов и, в частности, в ослаблении симптомов ангедонии имеет их холинолитическое действие (Щелкунов Е. Л., 1966; Dilsaver S. C., Coffman J. A., 1989). Антидепрессивный эффект был, в частности, обнаружен у следующих препаратов, обладающих центральной блокирующей активностью постсинаптических холинергических рецепторов: биперидин (акинетон) (Kasper S. с соавт., 1981), тригексифенидил (ромпаркин, циклодол, паркопан) (Jimeson D. C. с соавт., 1982; Катковников Е. А., Мосолов С.Н., 1988), орфенадрин (дисипал, орфен, норфлекс) (Sangster D., 1985), тофенацин (тофацин, эламоп) (Wall R., Wright W., 1973).

Отдельную группу составляют также средства, опосредованно стимулирующие нейротрансмиттерную передачу через воздействие на опиатные рецепторы (нейропептиды, энкефалины, бета-эндорфины, эндокринные препараты и др.). Так, антидепрессивный эффект был зарегистрирован у синтетических нейропептидов - бупренорфина (Emrich H. M. с соавт., 1982) и дезтирозин-гамма-эндорфина (Chazot C. с соавт., 1985), у гипоталамических пептидов - тиротропин-релизинг-гормона (TRH) (Prange A. J. с соавт., 1974 и др.) и его синтетического аналога-тиролиберина (Булаев В. М. с соавт., 1995 и др.), у каптоприла - ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента и энкефалиназы (Deicken R. F., 1986; Cohen B. M., Zubenko G. S., 1988), антагонистов глюкокортикоидных рецепторов - кетоконазола и мифипристана (Wolkowitz O. M. с соавт., 1993; Murphy D. L. с соавт., 1993), у синтетического андрогена - местеролона (Vogel W. с соавт., 1985), эстрогенов (Klaiber E. L. с соавт., 1979), окситоцина и вазопрессина (Gold P. W. с соавт., 1979; Тихомиров С. М., 1985) и у некоторых других препаратов (см. табл. 1.2).

Механизм действия многих других средств с доказанной тимоаналептической активностью остается совсем малопонятным (см. табл. 1.2). К ним, например, относится S-аденозилметионин (САМ, самир, гептрал) - естественный кофермент реакций трансметилирования, основной донор метильных групп в организме (Baldessarini R. J., 1987; Carney S. с соавт., 1989 и др.). Реакции метилирования, в частности, участвуют в процессе активации постсинаптических рецепторов при их взаимодействии с моноаминовыми нейромедиаторами (Hirata F., Axelrod J., 1978). Этот препарат обладает способностью стимулировать нейрометаболические процессы в организме и примыкает также к группе ноотропов. Среди них определенными психостимулирующими и тимоаналептическими свойствами обладают мефесамид (тимодин, пернейрон, мефескадин) (Strasser H. с соавт., 1976), меклофеноксат (аналукс, церутил, люцидрил, ацефен) и некоторые другие препараты (см. табл. 1.2).

Предложенная схема наглядно показывает, насколько богат современный арсенал тимоаналептических средств, позволяющий достаточно избирательно воздействовать на ту или иную сторону биохимического патогенеза депрессии.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Современную тимоаналептическую терапию следует основывать прежде всего на доступном практическому врачу клиничко-психопатологическом методе исследования, который позволяет осуществить правильную диагностику - главный критерий успеха лечения.

Поэтому до начала лечения необходимо тщательно обследовать больного и собрать всю доступную объективную и субъективную информацию о состоянии больного, доминирующей симптоматике, ее длительности, выявить ее связь с возможными психотравмирующими ситуациями, оценить степень суицидального риска, проанализировать особенности течения заболевания, наследственную отягощенность психическими расстройствами аффективного спектра, характер терапии и реакцию на нее в предшествующих обострениях и т.д. Подробный анамнез необходимо собрать у родственников больного, беседа с которыми также помогает решить вопрос о необходимости госпитализации и продумать план терапии, в том числе в отдаленной перспективе. К сожалению, в urgentных ситуациях, которые нередко сопровождают тяжелые депрессии, врач часто не имеет такой возможности и при выборе экстренной терапии должен опираться на сиюминутную психическую оценку состояния и руководствоваться собственным опытом.

Поскольку депрессия часто сопутствует тяжелым соматическим заболеваниям, необходимо провести тщательное физикальное обследование больного и по возможности сделать основные лабораторные анализы, ЭКГ и ЭЭГ. При этом, помимо диагностики острых и декомпенсированных хронических заболеваний, нужно уделять внимание той патологии, которая может обостриться при применении антидепрессантов (гипертрофия предстательной железы, глаукома, нарушения сердечного ритма, функции печени, почек, поджелудочной железы и т.д.). В сомнительных случаях лучше проконсультироваться у терапевта.

Сразу после установления даже предварительного диагноза депрессии необходимо составить план терапевтических мероприятий, который должен включать в себя по крайней мере четыре основных задачи:

1) быстрое купирование острой депрессивной симптоматики с целью уменьшения страданий больного и предотвращения суицида;

2) полное устранение депрессивной симптоматики (долечивание), стабилизация состояния и достижение ремиссии;

3) восстановление прежнего уровня психологической, социальной и трудовой адаптации (психотерапевтическая и социальная реабилитация);

4) предотвращение или снижение риска развития обострения или нового эпизода.

Выбор купирующей тимоаналептической терапии и интенсивность ее проведения следует основывать прежде всего на нозологическом и синдромальном диагнозе депрессии и выраженности ее симптоматики. Диагностический процесс зависит от освоения врачом современных классификаций и отнесения больного к одной из ее категорий.

Современные систематики депрессий построены на различных диагностических подходах (нозологическом, диахроническом, динамическом, синдромальном, шкально-симптоматическом и т.д.) или их сочетаниях (см. главу 3.1). Все они имеют определенное значение для выбора той или иной терапевтической тактики и дифференцированного назначения антидепрессантов.

Отечественная психиатрия основана на традиционном нозологическом (крепелиновском) подходе. Важность его при проведении тимоаналептической терапии наглядно демонстрирует несколько модифицированная нами известная схема Кильгольца (Kielholz P., 1965) (см. рис. 1.3), прежде всего эндогенные депрессии с униполярным и биполярным течением в рамках МДП. При депрессивных состояниях, развивающихся при шизоаффективном психозе и шизофрении, ее эффективность также достаточно велика, однако у большинства больных антидепрессанты необходимо комбинировать с нейролептиками. Соматогенные депрессии (как органические, так и симптоматические) требуют проведения патогенетической соматической терапии и лишь во вторую очередь симптоматической психофармакотерапии. Дистимические расстройства и ситуационные (реактивные) депрессии невротического уровня достаточно хорошо лечатся как антидепрессантами и транквилизаторами, так и определенными видами психотерапии. Другими словами, несмотря на возможное феноменологическое и синдромальное сходство (например, легкой эндогенной, невротической, реактивной и эндореактивной депрессий), терапевтические подходы к ним совершенно различны и определяются их нозологическими рамками, которые, в частности, подразумевают выявление основного патогенетического механизма развития депрессии.

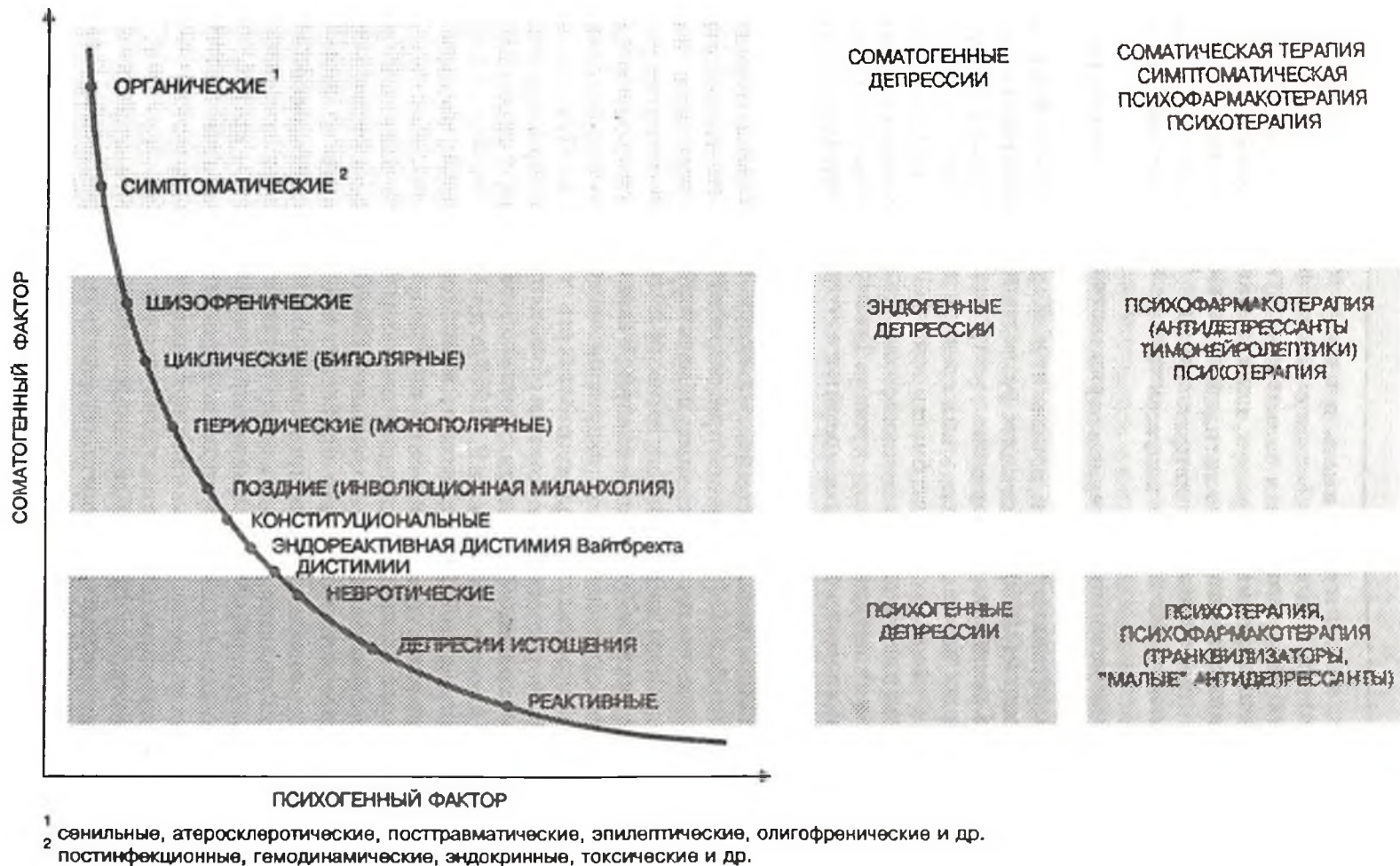


Рис. 1.3. Нозологическая классификация и лечение депрессий (Kielholz P., 1965).

Вместе с тем, всегда нужно иметь в виду, что любая депрессия является крайне сложным психосоматическим феноменом, опосредованным своеобразием личности больного, и нуждается в одновременном проведении фармакотерапии, психотерапии и соматического лечения. Принято считать, что антидепрессанты преимущественно воздействуют на основную депрессивную симптоматику, а психотерапия восстанавливает нарушенные межличностные взаимоотношения.

Другим не менее важным критерием первичного выбора антидепрессанта является психопатологический уровень или регистр поражения психической деятельности, в понимании К. Ясперса (1912) и А. В. Снежневского (1960), на котором развертывается депрессивная симптоматика. Сравнительное изучение спектров психотропной активности современных тимоаналептических средств показывает, что они различаются прежде всего по способности воздействовать на большую или меньшую глубину витально измененного аффекта, т.е. на депрессию психотического или невротического уровня. Такие классические антидепрессанты как кломипрамин, имипрамин и амитриптилин адресуются в большей степени к яркому витальному аффекту в рамках эндогенной депрессии и поэтому иногда называются "большими". Препараты типа азафена, дезипрамина, трансамина, миансерина, тразодона, цефеприна, виллоксазина более эффективны при депрессиях с менее глубоким аффектом (невротические, реактивные, соматогенные, в том числе почве сосудистых поражений головного мозга и др.) и условно могут быть отнесены к "малым" антидепрессантам. В зависимости от глубины и нозологической принадлежности депрессии часто меняется уровень эффективных дозировок и продолжительность терапии. При этом степень тяжести депрессивного состояния обычно прямо коррелирует с эффективностью проводимой антидепрессивной терапии (Woggon 1983; Maier W. с соавт., 1989; Vech P., 1993 и др.).

Чем ближе депрессия к классическому меланхолическому варианту, тем выше эффект трициклических антидепрессантов. Положительный результат в этих случаях достигается у 60-80% больных, то время как эффект плацебо составляет 30-40%. При тяжелых стационарных депрессиях следует прибегать прежде всего к "большим" антидепрессантам, обладающим сильным собственно тимоаналептическим действием и пригодным для парентерального введения (кломипрамин, амитриптилин, имипрамин, мапротилин и др.).

Однако решающим фактором при назначении того или иного антидепрессанта является точная квалификация ведущего психопатологического синдрома. При этом в первую очередь нужно руководствоваться характеристикой собственного психотропного действия препарата. Этот принцип учитывает актуальный и в настоящее время тезис Кильгольца о применении антидепрессантов с седативными и анксиолитическими свойствами при тревожных депрессиях.

со стимулирующим (активирующим) действием - при заторможенных (апато-анергических) формах. Несоблюдение этого элементарного принципа может существенно снизить эффективность тимоаналептической терапии и даже привести к утяжелению состояния. Например, применение стимулирующих антидепрессантов при сложных депрессивно-бредовых синдромах или тревожных депрессиях может вызвать обострение психотической симптоматики, усилить тревогу, страх, психомоторную ажитацию, нарушение сна.

К группе антидепрессантов-седатиков относятся амитриптилин (элавил, дамилен, триптизол), доксефин (синэксван, апонал), миансерин (леривон, миансан), тримипрамин (герфонал, сюрмонтил), азафен, амоксапин (моксадил), бутриптилин (эваден), опипрамол (инсидон), фторацизин и др., к группе антидепрессантов-стимуляторов - ингибиторы МАО, включая моклобемид (аурорикс), дезипрамин (пертофран, петилил), виллоксазин (вивалан, эмовит), нортриптилин (авентил), цефедрин, имипрамин (имизин, мелипрамин), инказан, бупропион, аминептин (сюрвектор), флуоксетин (прозак) и др. Выделяют и промежуточную группу препаратов с более широким, поливалентным или сбалансированным спектром действия, которые характеризуются тропизмом как к тревожным, так и к заторможенным формам депрессий. К ним относятся мапротилин (лудио-мил), пиразидол, дибензепин (новерил), мелитрацен (траусабун), кломипрамин (анафранил, гидифен), тианептин (стаблон, коаксил), кароксазон, досулепин (протиаден), ноксиптилин (агедал). Эти антидепрессанты наиболее эффективны при размытых, недостаточно четко оформленных или полиморфных депрессивных синдромах, при невозможности вычленить депрессивный аффект (например, при смешанном тревожно-тоскливом варианте), а также при неустойчивых состояниях с колебаниями глубины и структурных особенностей аффекта. Подробная клиническая классификация антидепрессантов и сравнительные спектры их психотропной активности приводятся в следующей главе.

Эффективность тимоаналептической терапии тем выше, чем более мономорфна структура депрессии, т.е. чем ярче, интенсивнее аффект и чем ближе он по своей феноменологии к типичному циркадно-витальному варианту. Привнесение симптоматики других психопатологических регистров (неврозо- и психопатоподобного, бредового, экзогенно-органического, процессуальных нарушений и т.д.) и обусловленный этим полиморфизм состояния снижают терапевтический эффект антидепрессантов.

Тщательный психопатологический анализ структуры депрессивно-го синдрома с выделением ведущего аффекта (тоски, тревоги, апатии) или другой стержневой симптоматики (деперсонализационной, обсессивно-фобической, ипохондрической, сомато-вегетативной, параноидной, астенической, агрипнической и т.д.) позволяет еще более

тонко подобрать схему терапии в соответствии с его особенностями и избирательностью психотропного действия антидепрессанта.

Так, например, при астено-депрессивных состояниях с отчетливой соматоневрологической симптоматикой показано применение сбалансированных антидепрессантов с некоторым преобладанием стимулирующих и вегетостабилизирующих свойств типа пиразидола, моклобемида, мапротилина; хороший эффект оказывает также препарат с умеренным седативным эффектом - миансерин. При выраженной бессоннице необходимо на ночь назначать антидепрессанты с более сильным седативным и гипнотическим действием (амитриптилин, доксепин, тримипрамин). При анестетических депрессиях наилучший эффект оказывают кломипрамин и мапротилин, а при преобладании обсессивно-фобической симптоматики - кломипрамин и другие антидепрессанты с преимущественным влиянием на серотонинергическую систему.

Психотические депрессии, различные депрессивно-бредовые и депрессивно-параноидные состояния требуют назначения мощных тимоаналептиков, лучше с седативными свойствами (амитриптилин, кломипрамин, амоксапин), в сочетании с нейролептиками. При депрессиях с элементами смешанного аффекта в схему терапии нужно вводить литий или карбамазепин и применять антидепрессанты, которые реже вызывают инверсию фазы - атипичные трициклические (лофепрамин) и тетрациклические (миансерин) антидепрессанты, серотонинергические препараты, бупропион. Ингибиторы МАО и серотонинергические антидепрессанты лучше помогают при атипичных депрессиях, характеризующихся дистимическим оттенком настроения, преобладанием тревожных, в том числе панических расстройств, соматоформной, ипохондрической и обсессивно-фобической симптоматикой, а также нарушениями в сфере влечений, в частности булимией.

Более тонкую диагностику для адекватного выбора тимоаналептика следует проводить при тревожных депрессиях. При этом важно дифференцировать психотическую или невротическую тревогу, имеющую самостоятельное значение, питающую, например, обсессивно-фобическую симптоматику или панические атаки, и депрессивный тревожный аффект, который часто скрывает за собой тоску и другие более глубокие проявления гипотимии. В первом случае необходимо назначение кломипрамина или серотонинергических антидепрессантов, а также бензодиазепиновых транквилизаторов (лучше альпразолам), во втором - мощных тимоаналептиков с седативным компонентом действия (амитриптилин, тримипрамин, доксепин).

Важную роль в выборе терапии играет актуальность суицидальных мыслей. В случае их наличия, помимо госпитализации и осуществления тщательного надзора за больным, желательно назначить интенсивную тимоаналептическую терапию (высокие дозы, парентеральное

введение) антидепрессантами-седатиками, поскольку стимулирующие препараты, активизируя прежде всего психомоторную сферу, могут способствовать реализации суицидальных тенденций. В некоторых исследованиях показано, что серотонинергические антидепрессанты в процессе терапии более полно редуцируют суицидальные мысли, чем классические препараты (Muijen M. D. с соавт., 1988; Montgomery S. A., 1988).

Индивидуальный подбор адекватной тимоаналептической терапии всегда является достаточно сложной задачей для врача. Среди клинических факторов на ее эффективность, помимо нозологии, ведущего синдрома и тяжести депрессивного состояния, существенное влияние оказывают также наличие предшествующих психотравмирующих ситуаций (эффективность ниже при хронических, длительно не разрешающихся психотравмирующих ситуациях), униполярный или биполярный тип течения (т.е. наличие в анамнезе маниакальных или гипоманиакальных эпизодов), длительность депрессии к моменту начала лечения, число перенесенных эпизодов, острое или постепенное начало заболевания, преморбидные особенности личности, признаки органически неполноценной почвы, уровень социальной адаптации и образования, наследственные, семейные, религиозные и социо-культуральные факторы, а также возраст больного. В последнем аспекте важно учитывать кризовые возрастные периоды. У пожилых больных (обычно после 60 лет), в связи со значительным замедлением метаболизма и изменением рецепторной чувствительности, побочные эффекты (особенно холинолитические эффекты трициклических антидепрессантов) развиваются уже при применении небольших доз.

Окончательный выбор конкретного препарата часто определяется также сомато-неврологическим состоянием больного, наличием интеркуррентных заболеваний и их последствий, приемом сопутствующей терапии. При этом, принимая во внимание изложенные выше данные преимущественного фармакодинамического действия антидепрессанта (т.е. силу влияния на обмен того или иного нейромедиатора или рецепторную систему), стараются подобрать наиболее щадящее для пораженной системы организма средство и избежать отрицательных лекарственных взаимодействий. Особую осторожность следует проявлять при лечении больных с сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, поскольку может существенно меняться метаболизм и распределение психотропных средств.

Имеются и более определенные противопоказания к применению антидепрессантов. Препараты трициклической структуры и ингибиторы МАО, вследствие выраженных холинолитических свойств, противопоказаны, например, при закрытоугольной глаукоме и гипертрофии предстательной железы. Общими противопоказаниями также являются острые заболевания печени, почек, кровяных

органов, нарушения мозгового кровообращения, декомпенсированные пороки сердца, судорожные припадки и некоторые другие тяжелые соматические заболевания. Частные противопоказания детально изложены в главе о побочных эффектах и лекарственных взаимодействиях, а также при описании отдельных препаратов. В любом случае врач должен всегда учитывать, что антидепрессанты оказывают многостороннее воздействие на различные системы организма. Поэтому перед назначением лечения с целью выявления возможных противопоказаний нужно провести тщательное лабораторное и соматическое обследование больного, а в неясных случаях получить консультацию терапевта.

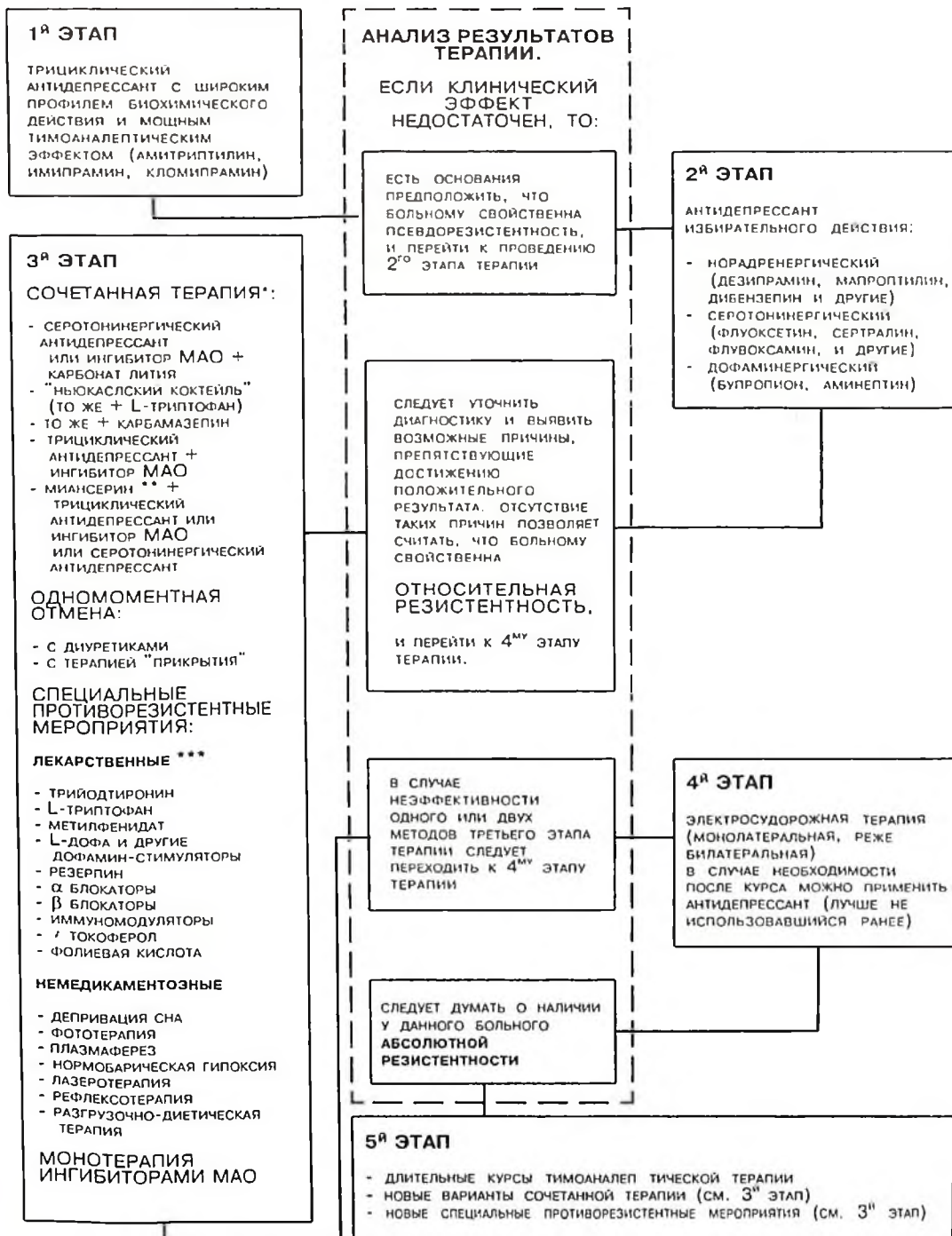
После начала лечения необходимо регулярно следить за состоянием больного и в соответствии с его изменением проводить смену препаратов или их дозировки. Даже после полной редукции депрессивного состояния больной должен наблюдаться до окончания лечения. Другими словами, помимо принципа клинической обоснованности или дифференцированности тимоаналептической терапии, должен соблюдаться принцип ее динамичности.

Для его выполнения врачу необходимо четко представлять себе цель каждого из этапов терапевтического процесса. К примеру, идет ли речь о купировании только разворачивающегося острого манифестного или затяжного депрессивного состояния (определенный алгоритм действий по смене антидепрессантов и проведению специальных противорезистентных мероприятий у таких больных приведен в главе о преодолении терапевтической резистентности - см. рис. 3.5), о долечивании резидуальной симптоматики на стадии становления ремиссии или о профилактической (противорецидивной) терапии.

При целостном подходе к лечению депрессии как к хроническому рекуррентному заболеванию можно выделить 3 основных стадии, или этапа, терапии:

1) **купирующая терапия** направлена на быстрое купирование симптоматики (начинается от момента начала лечения депрессивной фазы и заканчивается установлением клинической ремиссии, т.е. существенной или полной редукции основной депрессивной симптоматики); при адекватной тимоаналептической терапии ее продолжительность, по данным Kupfer D.J., Frank E. (1992), может составлять от 6 до 12 недель (для достижения полного терапевтического контроля за состоянием обычно требуется около 9 недель);

2) **долечивающая или стабилизирующая терапия** заключается в продолжении приема эффективного антидепрессанта с момента достижения клинической (терапевтической) ремиссии до предполагаемого спонтанного окончания фазы; продолжительность этой стадии широко варьирует и зависит от эндогенно запрограммированных характеристик течения заболевания - при униполярном течении она обычно составляет 5-9 месяцев, а при биполярном течении



Примечание:

* - Последовательность перечисления значения не имеет.

** - Блокатор пресинаптических альфа₂-адренорецепторов.

*** - Обычно присоединение к трициклическому антидепрессанту.

Рис. 3.5. Этапы (алгоритм) лечения терапевтически резистентной депрессии.

3-4 месяца, т.к. возрастает риск инверсии фазы и развития неблагоприятного быстроциклического течения; этот этап включает в себя также долечивание резидуальной депрессивной или дистимической симптоматики, борьбу с аффективной неустойчивостью, а также предрецидивными или ранними рецидивными расстройствами, включая их быстрое выявление и своевременное усиление тимоаналептической терапии;

3) профилактическая (поддерживающая) терапия направлена на предотвращение развития новых эпизодов болезни фазового характера. Этот этап терапии целиком зависит от особенностей спонтанного течения и определяется частотой фазообразования и полярностью эпизодов. При униполярной депрессии обычно применяют небольшие дозы антидепрессантов или карбамазепин (финлепсин, тегретол), при биполярном течении - соли лития, карбамазепин или соли вальпроевой кислоты (конвулекс, депакин, конвульсофин и т.д.). Профилактическая терапия может проводиться неопределенно долго, но не менее 1 года, чтобы можно было оценить ее эффективность.

Динамика самих фазовых проявлений депрессии также имеет свои закономерности и особенности терапии. Опыт показывает, что начальные неспецифические (висцеральные, астенические, анергические) этапы депрессивных фаз обнаруживают высокую терапевтическую чувствительность к широкому кругу антидепрессантов, которые становятся вовсе неэффективны на этапе развернутых депрессий (Хвиливицкий Т.Я., 1970). Проведенное В.Н.Красновым (1987) специальное исследование показало важность выделения для терапии стадий становления патологической стабилизации и обратного развития депрессии. Оказалось, что стадия стабилизации наиболее торпидна к проведению любых терапевтических воздействий, в том числе интенсивной тимоаналептической терапии с применением максимальных доз и парентерального введения. Поэтому наибольшего эффекта, как правило, удается добиться, если начинать активную терапию уже на самых ранних этапах развития депрессии, которые, к сожалению, часто не распознаются в силу недостаточной дифференцированности продромальной симптоматики. К этому же в свое время призывал N. Petrilowitsch (1968), считая, что отсутствие или недостаточно интенсивная тимоаналептическая терапия на ранних стадиях депрессии создает предпосылки для затягивания фазы.

Помимо видоизменения депрессивного состояния в зависимости от эндогенно запрограммированных закономерностей развития фазы, психофармакотерапия в целом и тимоаналептическая терапия в частности в силу неравномерности своего воздействия на отдельные компоненты статуса может приводить к расслоению симптоматики (прежде всего к отсечению наиболее ярких проявлений депрессивного аффекта) и формированию сложных психопатологических картин или так называемых "переходных синдромов", в понимании Н. Н.

Wiessk (1968), когда на первый план выступает бредовая, личностная, невротическая или психопатоподобная симптоматика, гетерономная базовому депрессивному аффекту. Клиническая интерпретация подобных состояний весьма затруднена и может еще более осложняться привнесением различных побочных эффектов. В результате, назначенная в начале лечения терапия может перестать быть адекватной, а с другой стороны, неправильный анализ состояния может привести к выбору ошибочной терапевтической тактики (например, преждевременной отмене антидепрессанта) и утяжелению депрессивной симптоматики. Поэтому новые условия психофармакотерапевтического воздействия требуют особо тщательного соблюдения динамического подхода как одного из обязательных условий достижения глобального терапевтического эффекта.

Подбор эффективной дозы препарата зависит не только от тяжести состояния, но и от индивидуальных особенностей реактивности организма, а также от стадии развития депрессивной фазы. На начальных этапах развития депрессии можно применять малые и средние дозы антидепрессантов, в острой (развернутой) фазе заболевания необходимо проведение активной тимоаналептической терапии с быстрым темпом наращивания доз до уровня адекватных и использованием парентерального введения. Для трициклических антидепрессантов (прежде всего для имипрамина и близких к нему по химической структуре препаратов) средний уровень эффективных доз составляет 200-300 мг/сут или около 3,5 мг на 1 кг веса тела в сутки. При этом темп наращивания дозы зависит от применяемого препарата (в частности, от длительности латентного периода наступления терапевтического эффекта), его переносимости больным, характера депрессии и индивидуальной чувствительности больного, следует также делать поправки на возраст, вес и соматическое состояние. Например, постоянные побочные явления, возникающие при применении небольших доз, могут указывать на замедленный метаболизм и возможность достижения терапевтического эффекта на этих дозах или на наличие органически неполноценной почвы, что требует присоединения вегетостабилизирующих или нейрометаболических препаратов и других корректоров реакций измененной почвы, позволяющих повысить дозу до адекватного уровня.

Общее правило для большинства трициклических антидепрессантов заключается в том, что терапию начинают с 25-50 мг/сут и в течение 3-4 дней доводят дозы до 100 мг/сут., при хорошей переносимости и отсутствии эффекта в течение 10 дней при применении половины максимальной дозы (для трициклических антидепрессантов она составляет около 150 мг/сут) дозы быстро поднимают до максимальных. Для некоторых антидепрессантов известно "терапевтическое окно" содержания препарата или его активных метаболитов в плазме крови, и до достижения его минимального порога тимоаналептического эффекта не наступает.

Эти положения не действуют при подборе дозы серотонинергических антидепрессантов, которые сразу назначаются в стандартной, фиксированной на весь срок терапии дозе (она не меняется даже при проведении последующей длительной профилактической терапии). Более того, у многих больных по сравнению с высокими дозами более эффективным оказывается применение именно низких доз (Schatzberg A. F., 1991; Leonhard V. E., 1993 и др.). При подборе адекватной дозы серотонинергического антидепрессанта отчасти можно ориентироваться на возникающие побочные явления: тошноту в первую неделю терапии или сонливость после установления равновесной концентрации через 2-3 недели лечения. Терапевтический эффект нередко развивается более постепенно, чем у трициклических антидепрессантов, поэтому дозу не рекомендуется менять в течение 4-8 недель.

Обычно клинический эффект антидепрессантов развивается через 2-3 недели их применения в адекватных дозах. Большинство из них могут назначаться 1-2 раза в день (в зависимости от периода их полувыведения из организма). При этом препараты с седативным действием применяются преимущественно на ночь, а со стимулирующими свойствами - утром и днем. Период полужизни основных антидепрессантов, интервал средних суточных доз при пероральном и парентеральном введении и наиболее распространенные торговые названия приведены в таблице 1.3. Приведенные уровни доз (от средних до максимальных) характерны для лечения тяжелых эндогенных депрессий в условиях стационара. В амбулаторной и общей терапевтической практике часто оказывается достаточным применение более низких дозировок. О. П. Вертоградова (1985) для лечения стертых, матовых, маскированных депрессий, не только эндогенной, но и невротической и психогенной природы, при выраженных вегетативных и психосоматических расстройствах предлагает более дробный прием препаратов, что позволяет уменьшить общую дозу и риск возникновения побочных эффектов.

Некоторые авторы считают более эффективным применение антидепрессантов с учетом суточной ритмики. При этом при типичном (циклотимоморфном) суточном ритме максимальная доза назначается в ранние утренние часы, непосредственно после пробуждения больного (Вертоградова О. П., 1985 и др.). Дифференцированное применение трициклических антидепрессантов в различное время суток (имипрамина утром, а amitриптилина вечером) с учетом синдромального варианта (тревожный или меланхолический) оказывает быстрый (8-10-й день лечения) терапевтический эффект у подавляющего большинства больных эндогенной депрессией (Шульга А. И., Сонник Т. Т., 1987). Эти рекомендации основаны на известной гипотезе о смещении у больных эндогенной депрессией циркадианных ритмов на более позднее время суток (Goodwin F. K., Jamison K. R., 1990 и др.). T. A. Wehr, A. Wirz-Justice A. (1982) в

Таблица 1.3

Современные антидепрессанты. Интервал суточных доз и период полувыведения из плазмы крови

Генерическое название	Торговое название	Дозы и путь введения мг/сут (средние-максимальные)	Период полувыведения в часах, включая активные метаболиты (в скобках среднее значение)
1. Трициклические антидепрессанты			
Азафен	Пипофезин (генерическое название)	150-400	?
Аминептин	Сюрвектор	100-500	24
Амитриптилин	Триптизол, элавил, дамилен, пароксил, саротен, адеприл, эливел, эндеп, теперин	150-350, в/м+ в/в 100-150	16-46 (24)
Дезипрамин	Дезметилимипрамин, пертофран, петилил, сертофрен, норпоан, норпрамин	150-400, в/м 100	12-51 (18)
Дибензепин	Новерил, экатрил, неодит, депрекс, неадалит	200-500	4
Доксепин	Синэксван, новоксапин, адапин, доксал, апонал, докседин, квитаксон	75-300, в/м+ в/в 100	10-47 (17)
Досулепин	Протиаден, идом, дотиепин	75-150	18-21 (20)
Имипрамин	Имизин, мелипрамин, тофранил, депсонил, прилойган, депринол, эупрамин, динаприн, сульприкс	200-400, в/м+ в/в 100-150	12-34 (22)
Иприндол	Приминдол, прондол, галатур, тертран	60-210	52
Кинупрамин	Кеворил, кинуприл, кинуприн	2.5-5, в/м 2.5	30-35 (33)
Кломипрамин	Хлоримипрамин, анафранил, гидифен, клофранил	75-300, в/м+в/в 100-150	17-28 (24)
Метапрамин	Тимаксель, родостен	200-600, в/м 75-150	7
Нортриптилин	Авентил, памелор, нортрилен, аллегрон, примокс, психостил, норитрен	75-150, в/м 50-100	18-88 (26)
Опипрамол	Инсидон, прамалон	100-200	6-24 (19)
Пролизепин	Вагран	100-300	8.5
Протриптилин	Вивактил	20-60	54-126 (76)
Тианептин	Стаблон, коаксил	20-50	2-5
Тримипрамин	Сюрмонтит, герфонал, сапилент	150-400, в/м+ в/в 200	8-30 (12)
Фторацизин		100-300, в/м 100	?

2. Тетрациклические антидепрессанты			
Амоксапин	Азедин, дефанил, моксадил, демолокс, омнипрес	200-600	8-30 (10)
Мапротилин	Лудиомил, ретинил, мапролу	100-250, в/м+в/в 100	20-58 (43)
Миансерин	Миансан, леривон, болвидон, норвал, толвон, атимил	30-150	17-48 (32)
Миртазапин	Мепирзепин, ремерон	15-80	20-40 (30)
3. Антидепрессанты другой химической структуры			
Бупропион	Велбутрин, амфобутамон	225-450	8-24 (14)
Венлафаксин	Эффексор	75-400	7
Вилоксазин	Вивалан, вицилан, виварит, эмовит	150-400	3.5-11 (8)
Минаприн	Кантор	100-300	2-20 (14)
Нефазодон	Серзон	400-600	2-4 (3)
Тразодон	Дезерил, манеган, прагмарель, тразолан, триттико, трезин	300-600, в/в 400	4-14 (8)
Цефедрин		400-600	7
4. Селективные ингибиторы реалтейка серотонина			
Пароксетин	Дероксат, аропакс, сероксат, паксил	20-80	3-15 (24)
Сертралин	Золофт, люстрал	50-200	10-109 (24)
Фемоксетин	Малексил	200-600	22
Флувоксамин	Флоксифрал, феварин, фаверин, думирокс, авоксин, мироксим	100-400	15-22 (20)
Флуоксетин	Прозак, фонтекс, продеп	20-80	60-360 (168)
Циталопрам	Ципрамил, ципрам	20-60, в/в 40	33
5. Необратимые ингибиторы MAO			
Ниаламид	Нуредаль, ниамид, новазид, эсприл, соргекс	300-500, в/в 500-1000	?
Транил-ципромин	Трансамин, парнат, парстелин, тилциприн	25-60	1.5-3 (2)
Фенелзин	Нардил, нарделзин, стинерваль	45-90	1.5-4 (2)

6. Обратимые ингибиторы МАО			
Бефол		100-500, в/м+в/в 100-200	3-5 (4)
Брофаромин		150-250	11
Индопан		10-60	?
Инказан	Метралиндол (генерическое название)	150-400	?
Кароксазон	Тимостенил, суродил	400-1200	24
Моклобемид	Аурорикс, манерикс	300-600	1-2 (1)
Пиразидол	Пирлиндол (генерическое название)	150-500, в/м+в/в 100-200	?
Толоксатон	Гуморил, перенум	600-1000	0.5-2.5 (1)
7. Прочие препараты			
Альпразолам	Ксанакс, кассадан, неурол, альзолам, ксанор, тафил	2-6	12-15 (13)
S-аденозил-метионин	Сам, самир, гептрал	1200-1600, в/м+в/в 200-400	1.2-2 (1.5)

Примечание: в/м - внутримышечное
и/в - внутривенно капельно

эксперименте у хомяков показали, что введение трициклических антидепрессантов способно замедлять естественный ритм циркадианных осцилляторов и удлинять цикл сон-бодрствование. На этой гипотезе основано также достаточно эффективное применение методов частичной и полной депривации сна (Вовин Р. Я., Фактурович А. Я., 1985; Айрапетов Р. Г., 1987 и др.), а также лечение ярким белым светом сезонных депрессий (Rosenthal N. E. с соавт., 1985 и др.).

В целом подбор адекватной дозы является творческой задачей для врача и в большинстве случаев решается индивидуально. Общим правилом при этом служит принцип минимальной достаточности, который не должен, однако, превращаться в шаблонно проводимую терапию. Именно она часто приводит к затягиванию депрессии и формированию терапевтической резистентности. При отсутствии эффекта или какой-либо положительной динамики в течение 2 недель лечения для достижения быстрого обрыва депрессивной симптоматики необходимо руководствоваться принципом интенсивности терапии, который подразумевает резкое повышение доз до максимальных, переход к парентеральному введению препаратов и, особенно,

проведение медленных капельных инфузий, а также применение комбинированной терапии и одномоментных отмен. В то же время изменения в структуре депрессии затруднительно оценить при частой смене антидепрессантов или применении коктейля из нескольких препаратов. Поэтому без четких показаний назначения сочетанной терапии следует избегать.

При отсутствии какого бы то ни было эффекта в течение 3-4 недель необходимо переходить к другому антидепрессанту, лучше другой химической структуры и другого механизма действия. В случае некоторого облегчения состояния больного, особенно при применении серотонинергических антидепрессантов, по-видимому, более целесообразно подождать до 6-8 недель терапии, т.к. эффект у многих больных развивается более постепенно (Kupfer R. J., Frank E., 1992). В частности, F. M. Quitkin с соавт. (1984) обнаружил, что при удлинении срока терапии имипрамином в дозе 300 мг/сут с 4 до 6 недель доля респондеров увеличивается на 25%. В отдельных случаях эффект может наступить даже через 12-17 недель лечения (Greenhouse J. B. с соавт., 1987; Nierenberg A. A., 1994). Главным критерием для смены препаратов через 3-4 недели служит полное отсутствие редукции депрессивной симптоматики. При наличии хотя бы небольшого прогрессирующего улучшения на оптимальных дозах следует ждать более отчетливого эффекта до 8-12 недель. В случае смены препарата, например трициклического антидепрессанта на ингибитор МАО или селективный блокатор пресинаптического захвата серотонина, положительный результат наблюдается у 20-50% больных (Nierenberg A. A., 1994). При его отсутствии необходимо провести дополнительное обследование с целью уточнения диагноза и выявления затягивающих факторов, а затем приступить к проведению противорезистентных мероприятий (их методика и последовательность подробно изложены в главе 3.5).

Достаточно трудной задачей для врача является вопрос о прекращении лечения после купирования депрессии. Предварительные наметки следует сделать в начале терапии при составлении плана лечения, основываясь на диагнозе, тяжести состояния, длительности предшествующих обострений и литературных данных. Дело в том, что редукция основной депрессивной симптоматики не обязательно свидетельствует об окончании фазы. О спонтанной длительности фазы, которая является достаточно устойчивой индивидуальной характеристикой течения заболевания, можно судить по продолжительности предшествующих эпизодов. Поэтому при униполярной депрессии большинство специалистов рекомендует продолжать активное лечение в течение 6-9 месяцев после купирования острого состояния, затем постепенно снижать дозы вплоть до полного прекращения лечения или, в случае частого рецидивирования переходить, профилактической тимоаналептической терапии. При биполярном течении этот срок может быть сокращен до 3-4 месяцев за счет

присоединения солей лития или других нормотимических препаратов (карбамазепин, соли вальпроевой кислоты, блокаторы кальциевых каналов). При первичных невротических или реактивных депрессиях прекращение лечения антидепрессантами с постепенным снижением дозы может быть проведено сразу после достижения устойчивого клинического эффекта. В любом случае препараты нужно отменять постепенно, плавно снижая дозу и иногда оставляя прием таблеток 2-3 раза в неделю. При резком обрыве терапии риск развития рецидива возрастает на 20-50%. Кроме того, возможно появление эффекта "отмены" с тяжелой вегетативной симптоматикой или инверсией аффекта (Mirin S. M. с соавт., 1981; Dilsaver S. C., Greden J. F., 1984 и др.).

Синдром "отмены" связан с временным развитием гиперчувствительности холинергических рецепторов и проявляется в виде многочисленных соматических жалоб, чаще всего желудочно-кишечных (тошнота, рвота, анорексия), колебаниями сосудистого тонуса, головокружениями, потливостью, нарушениями сна с кошмарными сновидениями, психомоторной ажитацией, тревогой и т.д. Новые серотонинергические антидепрессанты лишены холинолитического действия и редко вызывают синдром "отмены" (особенно флуоксетин, вследствие его длительного периода выведения из организма), а потому больше показаны для проведения длительной профилактической терапии, в процессе которой больные часто допускают пропуски в приеме лекарств. Вместе с тем, в литературе уже описано несколько случаев развития синдрома "отмены" при резком обрыве приема серотонинергических антидепрессантов, особенно пароксетина, т.к. препарат обладает умеренным холинолитическим действием (см. табл. 1.1.2) (Barr E. с соавт., 1994), а также флувоксамина (Mallya G. с соавт., 1993), сертралина и флуоксетина (Zajeska J., 1994). При этом симптоматика мало чем отличается от классического синдрома "отмены", хотя несколько чаще наблюдаются психоневрологические нарушения (атаксия, тремор, ажитация, головокружения, парестезии, сонливость, проходящие амнестические расстройства, спутанность).

С целью раннего выявления предрецидивной депрессивной симптоматики состояние больного следует оценивать еще в течение 2-3 месяцев после полного окончания тимоаналептической терапии. При этом следует иметь в виду, что рецидив депрессии, возникший на этапе постепенной отмены терапии или сразу после нее, не обязательно поддается лечению прежней схемой.

Проведенные на большой когорте больных проспективные исследования показывают, что рецидив заболевания при рекуррентной депрессии (т.е. наличии хотя бы двух отчетливых депрессивных эпизодов) в течение 2 лет после окончания активной или стабилизирующей терапии развивается у 50-75% больных (NIMH, 1985; Kupfer

D. J., Frank E., 1992). Поэтому при наличии в анамнезе более двух очерченных эпизодов необходимо рассмотреть вопрос о проведении профилактической терапии, которую можно начинать уже на этапе дозревания ремиссии. Характер вторичной фармакопрофилактики зависит, прежде всего, от полярности течения аффективных фаз. При униполярных депрессиях для профилактической терапии обычно используются серотонинергические антидепрессанты, миансерин или бупропион, а также карбамазепин (финлепсин, тегретол) и реже соли лития, а при биполярном течении - соли лития, карбамазепин, вальпроат натрия (депакин, конвулекс) и реже бупропион или серотонинергические антидепрессанты. Вопросы длительной терапии антидепрессантами детально излагаются в третьей части книги (см. главу 3.3), а методика применения нормотимических или тимоизолептических средств подробно описывалась нами ранее (Мосолов С.Н., 1991, 1994).

Сказанное также определяет важность соблюдения принципа преемственности между стационарным и амбулаторным лечением депрессии, так как терапевтическое воздействие на болезненный процесс должно быть единым и непрерывным.

Другой задачей терапевтического мониторинга является контроль за четким соблюдением больным назначенной схемы лечения. Особую актуальность эта проблема приобретает при проведении длительной долечивающей или профилактической терапии. Доказано, что большинство пациентов, особенно при длительном противорецидивном и профилактическом применении, нарушают рекомендованный режим тимоаналептической терапии - принимают меньшее или, наоборот, большее количество таблеток, прекращают прием раньше положенного срока или не принимают вообще, произвольно меняют препарат или время приема. Наиболее часто совершаемой ошибкой при этом является пропуск дневной дозы и дополнительный прием ("наверстывание упущенного") ее вечером. Специально проведенные исследования (Becker M. M., Rosenstock I. M., 1984; Jamison K. R., 1987; Lader M., Herrington R., 1990; Altamura A. C., Percudani M., 1993) показывают, что 25-50% амбулаторных больных нарушают режим рекомендованной терапии настолько, что это значительно отражается на эффективности лечения. По-видимому, в реальности эта цифра еще больше, т.к. надежных методов контроля не существует. Наиболее часто используемыми методами являются подсчет оставшихся после курса терапии таблеток и определение содержания препарата или его метаболитов в биологических жидкостях организма (обычно в моче, слюне или плазме крови).

Помимо снижения эффективности терапии, сокрытие больным от врача нарушений в приеме лекарств ведет к ошибкам при выборе последующих методов лечения. Известно несколько общих факторов способствующих несоблюдению депрессивным больным режима терапии. Прежде всего, это отсутствие доверия, взаимопонимания и

должного контакта с лечащим врачом. Как правило, это связано с недостаточной опытностью врача, но чаще - с отсутствием полноценной критики к своему состоянию у больного вследствие природы его заболевания, убежденностью в "несерьезности" и временном характере симптомов, объясняемых чаще всего психологическими причинами. Некоторые депрессивные больные склонны вообще отвергать помощь врача, руководствуясь, в силу своего состояния, не столько здравым смыслом, сколько принципом "чем хуже, тем лучше". Среди других факторов нужно упомянуть неприятные побочные эффекты, предубеждение больных, что "нервные заболевания" не лечатся таблетками, а также уверенность в том, что после редукции основной психопатологической симптоматики они хорошо контролируют себя и без приема лекарств, что депрессия больше не повторится и, наконец, просто желание почувствовать себя здоровым. Этому способствует определенный разрыв во времени между развитием рецидива и моментом прекращения терапии.

Кроме того, многие больные в состоянии депрессии просто не способны полностью запомнить новую информацию, особенно, если рекомендуется сложная схема, состоящая из нескольких препаратов и режимов приема. Поэтому больному или его родственнику, а лучше обоим, схему терапии необходимо давать в компактном и предельно доступном для понимания виде и предпочтительно в письменной форме (больной также может сам записать совет врача).

Обычно рекомендуется сообщать следующую информацию:

- 1) название лекарства;
- 2) необходимость его регулярного приема для лечения заболевания или купирования тех или иных симптомов;
- 3) как определить, эффективно ли применение препарата, и что делать при отсутствии этих признаков;
- 4) когда и как принимать лекарство, включая связь с приемом пищи;
- 5) что делать при пропуске приема очередной дозы;
- 6) длительность приема;
- 7) наиболее вероятные побочные эффекты и что делать при их возникновении;

8) предосторожности применения, возможное влияние на работу, вождение автомобиля, взаимодействие с алкоголем и другими препаратами и т.д.

Перед началом лечения больного следует обязательно информировать, что депрессия является медицинским заболеванием, а не проявлением слабости характера или усталости, и поэтому в большинстве случаев специфическая терапия антидепрессантами хорошо помогает, если ее правильно проводить (соблюдать рекомендованный режим). Отдельно следует объяснить, что препарат действует не раньше, чем через 4-6 недель лечения, не вызывает привыкания, хотя может вызвать некоторые расстройства и неприятные ощущения при резкой его отмене.

В случае назначения профилактической терапии больного следует также поставить в известность о рецидивирующем характере заболевания, что у половины больных после первой депрессии может развиваться вторая, после двух эпизодов риск развития третьего составляет уже 70%, а после трех эпизодов в 90% случаев следуют новые. Проведение профилактической терапии у 70-80% больных позволяет избежать развития рецидива. Пациента и его родственников нужно информировать о первых признаках депрессии, при появлении которых им следует как можно быстрее обратиться к врачу.

Все эти простые приемы, а главное, установление необходимого контакта с больным позволяют в значительной мере избежать несоблюдения назначенного режима тимоаналептической терапии и повысить ее эффективность.

Проведение клинических испытаний антидепрессантов показывает, что они всегда оказываются значительно более эффективными при сочетании с адекватными методами активной психотерапии (Lader M., Herrinton R., 1990; Goodwin F. K., Janison R. R., 1990; Kupfer D. J., Frank E., 1992 и др.). Самый минимальный ее уровень, доступный любому врачу, заключается в проявлении искренней заинтересованности в результатах лечения (совместный детальный анализ динамики симптоматики, активное выявление побочных эффектов терапии и т.д.), а также внимательном и доброжелательном отношении к жалобам, просьбам и проблемам больного.

Таким образом, основной принцип тимоаналептической терапии - **клиническая обоснованность**, т.е. максимальное соответствие психопатологических особенностей состояния спектру психотропного действия антидепрессанта - должен сочетаться с **динамичной оценкой** взаимодействия фармакогенных и клинических факторов, которая позволяет своевременно изменять интенсивность и характер терапевтического воздействия. Поскольку любая депрессия является крайне сложным биологическим, психосоматическим, психологическим и социальным явлением, опосредованным своеобразием личности больного, достижение полноценного эффекта психофармакотерапии невозможно без соблюдения комплексного подхода к лечению с привлечением адекватных методов психотерапии, соматического лечения и социально-трудовой реабилитации, т.е. одновременного воздействия на все звенья патогенеза. И, наконец, терапевтическая схема и план лечения должны быть максимально **индивидуализированы**, т.е. учитывать характер течения заболевания, нюансы психопатологической картины, особенности реактивности организма, соматоневрологическое состояние, прием сопутствующей терапии, личностные характеристики, семейные и другие факторы в каждом конкретном случае.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ, СРАВНИТЕЛЬНЫЕ СПЕКТРЫ ДЕЙСТВИЯ И МЕСТО СРЕДИ ДРУГИХ КЛАССОВ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Среди клинических классификаций тимоаналептических средств, помимо весьма условного деления на "большие" и "малые" антидепрессанты, наибольшее распространение получила простая и удобная для практического применения классификация Кильгольца с выделением препаратов с преимущественно седативным, стимулирующим или тимоаналептическим действием. При этом автор ранжировал все препараты в зависимости от нарастания или убывания седативных и стимулирующих свойств и параллельно указывал силу их собственного тимоаналептического эффекта (Kielholz P., 1965). Близкие группировки сохранились практически во всех современных руководствах по психофармакотерапии (Zarifian E., Loo H., 1982; Смулевич А.Б., 1983; Poldinger W., 1984; Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988; Саарма Ю.М., 1988; Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; Lader M., Herrington R., 1990 и др.). Мнения исследователей различаются лишь в оценке выраженности тех или иных свойств у отдельных препаратов и, следовательно, в определении занимаемого ими места в ряду других антидепрессантов.

Аналогичную континуальную клинико-терапевтическую классификацию приводим и мы; в ней сверху вниз убывает седативный и нарастает стимулирующий эффект (см.рис. 1.4.1). Отдельные антидепрессанты ранжированы в этом ряду, исходя из собственного опыта и обобщенных литературных данных. Промежуточное место между антидепрессантами-седатиками и антидепрессантами-стимуляторами на схеме занимают препараты сбалансированного действия или, по определению Кильгольца, стабилизирующие психотропную сферу, которые обладают более широким, поливалентным спектром действия и

антидепрессанты – седатики

фторацетин
тримипрамин (сюрмонтил, герфонал, сапилент)
доксепин (синэксван, новоксапин, апонал)
амитриптилин (лароксил, элавил, дамилен, триптизол)
миансерин (перивон, толвон, миансан, атимил)
миртазапин (ремерон, мепирзапин)
амоксапин (моксадил, азендин, демолокс)
азафен (пипофезин)
бутриптилин (эваден)
альпразолам (ксанакс, альзолам, кассадан)
адиनाзолам (дерацин)
оксилидин (бензоклидин)
тразодон (дезерил, триттико, прагмарель)
кловоксамин
флувоксамин (феварин, флоксифрал, мироксим)
фемоксетин (малексил)
опипрамола (инсидон, прамалон)
медифоксамин (кледиаль, гердаксил)
мефазодон (серзон)

**антидепрессанты
сбалансированного
действия**

венлафаксин (эффексор)
триптофан (атримон, бикалм, биотин)
5-окситриптофан (окситриптан, левотим, претонин)
мапротилин (лудиомил)
ноксиптилин (агедал, ногедаль, дибензоксин)
досулепин (дотиепин, протиаден, идом)
мелитрацен (траусабуна, адаптол, метраксил)
дибензепин (экатрил, новерил, неодалит, депрек)
диметакрин (истонил)
тианептин (стаблон, коаксил)
лофепрамин (гамонил, тимелит)
мидалципрам (милнаципрам)
кинупрамин (кеворил, кинуприн)
пропизепин (вагран)
ритансерин
сертралин (золофт)
пароксетин (аропакс, паксил)
пиразидол (пирлиндол)
кароксазон (тимостенил, суродил)
кломипрамин (анафранил, гидифен)

антидепрессанты – стимуляторы

виллоксазин (вивалан, эмовит)
S-аденозилметионин (самир, гептрал)
иприндол (галатур, прондол, тертран)
инказан (метралиндол)
бефол
цефердин
имипрамин (мелипрамин, тофранил, прилойган)
минапрын (кантор)
нортриптилин (авентил, психостил, нортрилен)
бефуралин
протриптилин (вивактил, конкордин)
метапрамин (тимаксель)
томоксетин
дезипрамин (пертофран, петилил, норпрамин)
циталопрам
флуоксетин (прозак, продел)
аминептин (сюрвектор)
бупропион (велбутрин, амфебутамол)
толоксатон (гуморил, перенум)
брофаромин
моклобемид (аурорикс)
индопан
сиднофен
ниаламид (нудерал, новазид)
ипрониазид (ипразид, марсилд)
транилципромин (трансамин, парнот)
фенелзин (нардил)

**седативный
эффект**

**стимулирующий
эффект**

Рис. 1.4.1. Клиническая классификация антидепрессантов.

не имеют ярко выраженных стимулирующих или седативных свойств. При этом у многих из них на первый план выступает достаточно сильное тимоаналептическое действие (кломипрамин, мапротилин, венлафаксин, дибензепин, пиразидол, досулепин, сертралин и др.)

Указанная классификация не учитывает, однако, сравнительную силу тимоаналептического действия препаратов и не дифференцирует седативный и анксиолитический эффекты. Вместе с тем, многие современные антидепрессанты (например, серотонинергические) практически лишены собственно седативных свойств (включая сомнолентный эффект), но обладают сильным анксиолитическим действием. В последние годы у ряда препаратов со стимулирующим действием (ингибиторы МАО, имипрамин, кломипрамин) была выявлена способность редуцировать фобические расстройства; у еще более узкой подгруппы препаратов (кломипрамин, серотонинергические антидепрессанты) обнаружен отчетливый антиобсессивный эффект. Причем эти действия не связаны прямо с основным тимоаналептическим эффектом. Более того, у некоторых средств выявляются переходные или смешанные свойства, присущие как тимоаналептикам, так и другим классам психотропных средств - нейролептикам, транквилизаторам, ноотропам. Поэтому полностью особенности клинической эффективности могут быть учтены только в индивидуальных спектрах психотропного действия.

Проведенное нами в последнее время исследование по сравнительной оценке эффективности различных антидепрессантов и альпразолама на стационарном и амбулаторном контингенте больных депрессиями средней и тяжелой степени тяжести и коморбидными тревожными и обсессивно-фобическими расстройствами показало, что наиболее высокая суммарная (глобальная) эффективность терапии была у кломипрамина (анафранил, гидифен), что позволяет считать его наиболее мощным тимоаналептиком с широким спектром психотропного действия. Второй ранг по глобальной эффективности занимал имипрамин (мелипрамин), который, в свою очередь, превосходил амитриптилин, мапротилин (лудиомил), пиразидол, доксепин (синэксан, апонал) и миансерин (леривон). Наименьшей общей эффективностью и, следовательно, малой широтой действия, обладали ниламид (нуредаль), флувоксамин (феварин), сертралин (золофт), флуоксетин (прозак), моклобемид (аурорикс) и альпразолам (ксанакс, кассада).

По скорости наступления эффекта (первые 2 недели терапии) выделялись альпразолам, миансерин, флувоксамин и флуоксетин, сразу за ними следовал мапротилин, а затем все другие препараты (3-6 недель лечения).

Анализ эффективности антидепрессантов при различных депрессивных синдромах и динамики симптоматики (темпа редукции отдельных симптомов) обнаружил, что сила собственно тимоаналеп-

тического действия последовательно убывает в следующем ряду препаратов: кломипрамин - имипрамин - амитриптилин - мапротилин - пиразидол - доксепин - ниаламид - флуоксетин - флувоксамин - сертралин - моклобемид - миансерин - альпразолам.

Сила антифобического действия убывает в следующем ряду: кломипрамин - альпразолам - флувоксамин - сертралин - флуоксетин - имипрамин - ниаламид - пиразидол - моклобемид - мапротилин - амитриптилин - миансерин - доксепин.

Анксиолитический эффект убывает в следующем порядке: альпразолам - кломипрамин - флувоксамин - амитриптилин - сертралин - миансерин - доксепин - мапротилин - пиразидол - флуоксетин - имипрамин - моклобемид - ниаламид.

Выраженность стимулирующих свойств уменьшается в следующем ряду: ниаламид - имипрамин - моклобемид - кломипрамин - пиразидол - флуоксетин - сертралин - мапротилин - флувоксамин - альпразолам - миансерин - доксепин - амитриптилин.

Седативные и гипнотические свойства убывают в следующем ряду: доксепин - амитриптилин - миансерин - альпразолам - мапротилин - флувоксамин - кломипрамин - сертралин - пиразидол - имипрамин - флуоксетин - моклобемид - ниаламид.

Эти данные, в частности, наглядно показывают, насколько не совпадают первичный седативный и анксиолитический эффекты у отдельных препаратов и как важно учитывать многовекторный профиль их действия, например, при сочетании тревоги и депрессии. Если тревожная ажитация тесно спаяна с депрессивным аффектом, то необходимо применять антидепрессанты с сочетанием седативного и тимоаналептического действия (амитриптилин, миансерин, доксепин). Если тревога имеет самостоятельный патологический характер, как, например, при паническом расстройстве, или с ней связаны обсессивно-фобические проявления, а депрессивная симптоматика является вторичной, то следует выбирать антидепрессанты с сильным собственно анксиолитическим и антифобическим эффектами (кломипрамин, серотонинергические антидепрессанты).

В зависимости от преобладающего влияния на различные компоненты депрессивного состояния Кильгольц, как уже отмечалось, выделял только три основных вектора психотропного действия антидепрессантов: стимулирующее, анксиолитическое и собственно тимоаналептическое (улучшающее настроение). В последнее время стали также различать неспецифическое седативное, включающее себя гипнотический эффект, и антифобическое действие, проявляющееся прежде всего при купировании панических (в том числе агорафобии) и обсессивно-фобических расстройств, хотя нужно иметь в виду, что эти действия не обязательно совпадают и антифобический эффект часто ближе к анксиолитическому, чем к антиобсессивному. Во влиянии антидепрессантов на соматическую сферу принят

выделять вегетостабилизирующее, холинолитическое и гипотензивное действие, что также имеет важное значение при выборе того или иного препарата для конкретного больного (сравнительные профили побочных эффектов отдельных препаратов приведены также в табл. 1.6.2 главы о побочных явлениях). Антидепрессанты клинически различаются между собой силой действия по каждой из этих характеристик. Определив ее условно по 6-балльной шкале, мы получили в виде звездчатых диаграмм удобные для врача сравнительные спектры клинического действия наиболее известных антидепрессантов, генерические названия которых расположены в алфавитном порядке (см. рис. 1.4.2).

Представленные графики позволяют быстро найти антидепрессант с желательным для данного больного спектром психотропного и соматотропного действия, т.е. в соответствии с клиническими показаниями (определенными симптом-мишенями) и соматическими противопоказаниями. Для наглядности сравнения на рисунке представлены также профили двух представителей группы так называемых переходных антидепрессантов - тимонейролептиков (сульпириди тимотранквилизаторов (альпразолам), т.е. препаратов со смешанными (промежуточными) свойствами. Хотя эти препараты традиционно принято рассматривать среди нейролептиков или транквилизаторов (анксиолитиков), очевидно, что между ними и некоторыми типичными тимоаналептиками много общих черт, а граница между отдельными классами психотропных средств во многом носит условный характер.

Профиль психотропной активности различных антидепрессантов колеблется в огромных пределах от тимоэретиков (ингибиторы МАО), в действии которых может настолько доминировать стимулирующий компонент, что некоторые из них нередко рассматриваются в классе психостимуляторов (сиднофен, индопан) до седативных тимолептиков, тормозное действие которых сравнимо с нейролептическим (например, тримипрамин, амитриптилин, фторацизин). Это происходит не только по оси стимулирующий - седативный эффект, выделенной в свое время Р. Kielholz (1959), но практически по любому вектору психотропного действия можно выделить переходные препараты, т.е. лекарственные средства, обладающие определенными тимоаналептическими свойствами (см. рис. 1.4.3).

По-видимому, между антидепрессантами, занимающими крайнее положение в ряду тимоаналептиков, и препаратами других классов психотропных средств нет четкой демаркационной линии. Так, среди психостимуляторов декстроамфетамин и фенфлурамин обнаружили определенные антидепрессивные свойства (Woods S. W. et al., 1986, Dolfus S., Petit M., 1988 и др.), сиднокарб очень похож на сиднофен и другие ингибиторы МАО, а тримипрамин еще на заре

Таблица 1.6.2

Сравнительный профиль побочных эффектов отдельных антидепрессантов

Препарат (генерическое название)	Побочные эффекты							
	Холино- литиче- ские	Сонли- вость, седация	Бессон- ница, ажита- ция	Орто- стати- ческая гипо- тензия	Нару- шение сер- дечного ритма	Желу- дочно- кишеч- ные	Увели- чение веса тела	Поло- вой сферы
1. Трициклические антидепрессанты								
μАзафен	+	++	-	+	+	-	+	-
μАминептин	++	.	+++	+++	+	++	+	++
μАмитриптилин	++++	++++	.	++++	+++	+	++++	++
μДезипрамин	++	+	+++	+++	++	+	++	-
μДибензепин	+++	++	++	+++	++	+	++	.
μДоксепин	+++	++++	.	+++	+++	+	++	+
μДосулепин	++	++	+	++	++	.	++	-
μИмипрамин	++++	++	++	++++	+++	++	+++	++
μКинупрамин	+++	+++	+	+++	++	+	++	+
μКломипрамин	++++	++	+	++++	+++	++	+++	++
μНортриптилин	++	++	+	+++	+++	+	++	+
μОпипрамол	++	++	.	++	++	.	++	-
μПротриптилин	+++	++	++	+++	+++	+	+	.
μТианептин	+	+	++	.	+	++	.	.
μТримипрамин	+++	++++	.	+++	++	.	+++	++
μФторацизин	+++	++++	.	+++	++	++	++	++
2. Тетрациклические антидепрессанты								
μАмоксапин	++	+++	.	+++	++	++	+++	++
μМапротилин	++	+++	+	+	++	.	+++	+
μМиансерин	+	+++	.	+	.	+	++	+
μМиртазапин	++	+++	+++	+
3. Антидепрессанты другой химической структуры								
μБупропион	.	.	+++	.	++	++	.	.
μВенлафаксин	++	++	++	.	.	+++	+	++
μВилоксазин	+	+	+++	+	++	+++	++	.
μМинаприн	.	.	+++	.	.	+	.	.
μТразодон	+	+++	.	.	+	++	.	.
μЦефедрин	++	.	+++	.	+	++	.	.

Продолжение таблицы 1.6.2

4. Селективные ингибиторы реаптейка серотонина								
Пароксетин	++	+	++	-	-	+++	-	+++
Сертралин	-	++	++	-	-	+++	-	+++
Флувоксамин	-	++	++	-	-	+++	-	+++
Флуоксетин	-	-	+++	-	-	+++	-	+++
Циталопрам	-	+	++	-	-	+++	-	+++
5. Необратимые ингибиторы MAO								
Ниаламид	++	++	++++	+++	-	++	++	+
6. Обратимые ингибиторы MAO								
Бефол	+	-	++	-	-	+	+	-
Моклобемид	+	-	++	-	-	++	+	-
Пиразидол	+	+	++	-	-	++	+	-
7. Прочие препараты								
Альпразолам	-	+++	-	-	-	-	-	-
S-аденозилмет- тионин	-	-	++	-	-	++	-	-

Побочные эффекты:

- - отсутствуют
- + - очень редкие
- ++ - редкие
- +++ - частые
- ++++ - очень частые

психофармакологической эры J. Delay, P. Deniker (1961) и P. Kielholz (1959) не случайно ставили рядом с левомепромазином и хлорпротиксеном, нейролептиками с отчетливыми седативными свойствами.

В то же время у этих и некоторых других нейролептиков (флупентиксол, тиоридазин, локсапин, флуперлапин) были замечены тимоаналептические свойства, особенно четко проявляющиеся у больных с тяжелыми тревожными депрессиями или депрессивно-бредовыми состояниями в рамках шизофрении (Reiter P.J., 1969; Young J.R. с соавт., 1977; Johnson D., 1979; Robertson M.M., Trimble M.R., 1982 и др.). С другой стороны, у ряда нейролептиков при применении в малых дозах обнаружили отчетливые стимулирующие или растормаживающие свойства, характерные также и для некоторых антидепрессантов. Эти препараты иногда обозначают как тимонейролептики, подчеркивая их промежуточный, переходный характер, сочетающий в себе свойства обоих классов.



Действие:

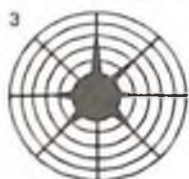
- 0 - отсутствует 3 - среднее
 1 - очень слабое 4 - сильное
 2 - слабое 5 - очень сильное



S - АДЕНОЗИЛ-МЕТИОНИН
(самир, гелтрал)



АЗАФЕН
(липофезин)



АМИНЕПТИН
(форвектор)



АМИТРИПТИЛИН
(дамилен, триптизол)



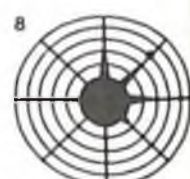
АМОКСАПИН
(моксадил, азендин)



БЕФОЛ



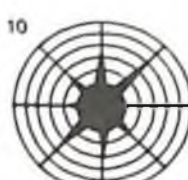
БУПРОПИОН
(албутрин, вифебутамон)



ВИЛОКСАЗИН
(вивалон)



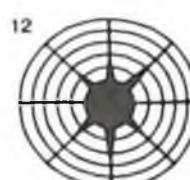
ДЕЗИПРАМИН
(пертофран, петилил)



ДИБЕНЗЕПИН
(неодалит, новерил)



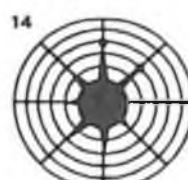
ДОКСЕПИН
(синэкаон, новоксагин)



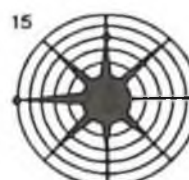
ДОСУЛЕПИН
(протиодон)



ИМИПРАМИН
(имизин, мелипромин)



КИНУПРАМИН
(кезорил)



КЛОМИПРАМИН
(анафранил, гидифен)



МАПРОТИЛИН
(лудиомил)

Рис. 1.4.2 Сравнительные спектры клинического действия антидепрессантов



МЕЛИТРАЦЕН
(траусабун)



МИАНСЕРИН
(миансан, леривон)



МОКЛОБЕМИД
(аурорикс)



НИАЛАМИД
(нуредал)



НОКСИПТИЛИН
(агедл)



НОРТРИПТИЛИН
(АВЕНТИЛ)



ОПИПРАМОЛ
(ИНСИДОН)



ПАРОКСЕТИН
(аропакс, паксил)



ПИРАЗИДОЛ
(пирлиндол)



РИТАНСЕРИН



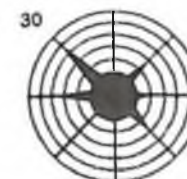
СЕРТРАЛИН
(золофт)



ТИАНЕПТИН
(стаблон, ковксил)



ТОЛОКСАТОН
(гуморил, перенум)



ТРАЗОДОН
(дезерил, триптико)



ТРИМИПРАМИН
(герфонал, сюмонтил)



ФЛУВОКСАМИН
(флоксифрал, феварин)



ФЛУОКСЕТИН
(прозак, продеп)



СУЛЬПИРИД
(эглонил, догматил)



АЛЬПРАЗОЛАМ
(ксанакс, кассадан)

Они оказались достаточно эффективны при некоторых вариантах заторможенных депрессий (Bercegeay R., Le Roux J.L., 1975; Loo H., с соавт. 1979; Petit M., Dolfus S., 1987 и др.). К таким нейролептикам, например, относятся сульпирид (эглонил, догматил) (см. рис. 1.4.3), карипрамин (празинил, дефектон), клокапрамин (клофектон), отечественный препарат карбидин, пимозид (ОРАП), метофеназин (френолон), зотелин (лодопин). Наиболее детально изучен антидепрессивный эффект сульпирида, который при применении в небольших дозах (50-150 мг/сут) не уступал по общей эффективности классическим трициклическим антидепрессантам или обратимым ингибиторам MAO (Standish-Barry H.M. с соавт., 1983; Poinso Y. с соавт., 1988 и др.).

Промежуточный ранг между этими двумя группами тимонейролептиков (см.рис. 1.4.3) занимает новый препарат с совершенно оригинальным спектром психотропного действия - рисперидон (близок по химической структуре и фармакологическому антисеротониновому эффекту к антидепрессанту ритансерину). Как и большинство других нейролептиков этой группы, препарат корригирует дефицитарную (негативную) симптоматику, в том числе апато-абулическую и аутистическую, и оказывает определенное тимоаналептическое действие, но практически лишен растормаживающих, дезингибирующих свойств и у некоторых больных дает даже легкий седативный эффект, что позволяет его свободно применять при шизофрении, не опасаясь обострения психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики (Kane J.M., 1991 и др.).

Оказалось, что некоторые антипаркинсонические средства, применяемые в качестве корректоров нейролептической терапии, обладают определенной тимоаналептической активностью. В частности, это было показано в отношении тригексифенидила (паркопан, ромпаркин, циклодол, артан) (Jimerson E. с соавт., 1982; Катковников Е.А. 1988 и др.), орфенадрин (дисипал, орфен, норфлекс) (Sangster B. 1985), тофенацина (тофацин, эламол) (Wall R., Wright W., 1973), биперидина (акинетон) (Kasper S. с соавт., 1981). Все наиболее мощные трициклические антидепрессанты обладают холинолитическим действием. Не исключено, что активация холинергической системы играет определенную роль в патогенезе депрессии (Щелкунов Е.Л., 1966; Dilsaver S.C., Coffman J.A., 1989).

Препараты нормотимического действия (тимоизолептики), и прежде всего соли лития, широко используемые в профилактических целях при маниакально-депрессивном психозе, даже при небольшой концентрации в плазме крови (0,3-0,6 ммоль/л) у ряда больных могут оказывать отчетливое антидепрессивное действие (Eyssette I. с соавт., 1972; Loo H., Venisse J.L., 1978; Bennie E.H., 1978; Mendenhall J. с соавт., 1979 и др.). Литий наиболее эффективен при депрессии

Определенную тимоаналептическую активность у биполярных больных обнаружил также бензодиазепиновый антиконвульсант - клоназепам (ривотрил, клонопин, иктовирил, антелепсин) (Kishimoto A. с соавт., 1988; Aronson T.A. с соавт., 1989). Не исключено, что общие свойства всех этих средств связаны с их ГАМК-ергической активностью.

Ряд препаратов группы нейрометаболических стимуляторов (ноотропов) также проявляет свойства антидепрессантов. Это касается меклофеноксата (аналукс, люцидрил, ацефен) и в большей степени мефексамида (тимодин, мефексадин) (Strasser H. с соавт., 1978; Loo H., Zarifian E., 1983 и др.). Особое место занимает S-аденозилметионин (гептрал), по своим свойствам вплотную приближающийся к тимоаналептикам (Baldessarini R.J., 1987 и др.).

В последние годы появилась также целая группа новых препаратов, близких по химической структуре к бензодиазепинам и соединяющих психотропные свойства транквилизаторов и антидепрессантов и поэтому получивших название тимотранквилизаторы (Loo H. с соавт., 1987). При этом у одних препаратов тимоаналептический эффект сочетается с выраженным анксиолитическим действием (альпразолам, адиназолам, каптодиам, оксипидин, буспирон), а у других присутствует и отчетливый психостимулирующий компонент (зометапин).

Переходные свойства и даже определенную универсальность действия некоторых описанных препаратов, по-видимому, можно объяснить несколькими причинами. Среди них и размытость диагностических, в том числе нозологических, критериев депрессии, которая чаще всего является малоспецифической реакцией психики на различные экзогенные и эндогенные факторы; и недостаточная чувствительность современных инструментов оценки терапевтической эффективности (шкал регистрации симптоматики); и полнота действия самих препаратов. Большинство из них, по-видимому, первично воздействуя на те или иные симптомы депрессии, способно приводить к улучшению состояния больных в целом. Однако истинное тимоаналептическое действие (обрыв фазы в случае эндогенной депрессии) развивается при этом редко, что обнаруживается в быстром рецидиве депрессии после отмены или снижения дозы такого "ложного" антидепрессанта. Поэтому на практике их применение должно ограничиваться симптоматическими показаниями, когда, например, седативной, анксиолитической или стимулирующей активности истинного антидепрессанта недостаточно или в случае структурно сложных состояний с привнесением симптоматики иных психопатологических регистров, когда, например, требуется одновременно воздействовать на бредовую и депрессивную части статуса или при необходимости учесть органическую почву, соматическую патологию, пароксизмальную предрасположенность, экстрапирамидные неврологические нарушения и т.д.

Среди известных и давно применяемых у нас антидепрессантов на рисунке 1.4.2 представлены спектры нескольких новых или недостаточно известных на отечественном рынке препаратов, разнообразных по химической структуре и преобладающим механизмам действия. В целом, необходимо отметить, что ни один из них не превосходит по общей эффективности классические антидепрессанты, а многие даже уступают им. Поэтому при лечении типичных вариантов эндогенной депрессии последнее поколение тимоаналептических средств можно рассматривать как препараты второй линии, когда применение трициклических антидепрессантов и средств, усиливающих их эффективность, оказалось безрезультатным или вызвало серьезные побочные эффекты. В виде первого курса большинство из новых антидепрессантов (обратимые ингибиторы МАО, серотонинергические антидепрессанты) лучше применять лишь по особым показаниям, например, при сопутствующей соматической патологии или соматоформных расстройствах, хроническом алкоголизме с аффективными нарушениями, известной из анамнеза непереносимости препаратов, у лиц старшего возраста или при атипичных депрессиях, например, при депрессивных состояниях невротического уровня с обсессивно-фобической симптоматикой, а также при тревожно-фобических состояниях невротического круга (например, при паническом расстройстве, нервной анорексии или булимии, неврозе навязчивых состояний, вегето-диэнцефальных и астено-невротических нарушениях) и т.д. В случае тяжелых или особо резистентных эндогенных депрессий при неэффективности лечения мощными трициклическими антидепрессантами с использованием парентерального введения, по-видимому, более целесообразно применение ингибиторов МАО, проведение специальных противорезистентных мероприятий или электросудорожной терапии.

В практическом плане среди огромного множества современных антидепрессантов врачу, по-видимому, следует более детально ознакомиться с особенностями применения 5-6 препаратов разной химической структуры и биохимической направленности действия, которые должны иметь отличающиеся спектры психотропной, нейротропной и соматотропной активности. Именно от умения пользоваться ими часто зависит успех проводимой тимоаналептической терапии.

ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Несмотря на почти 40-летнюю историю применения антидепрессантов и резкое увеличение их числа, клиническая практика и литературные данные показывают, что от 40 до 60% депрессивных больных остаются резистентными к первому препарату (Depression Guideline Panel, 1994). Поэтому актуальность проблемы прогнозирования эффективности тимоаналептической терапии определяется уже самой задачей рационального врачебного выбора того или иного антидепрессанта в каждом конкретном случае, несмотря на все уважение к терапевтической интуиции врача как неосознанному клиническому опыту.

В теоретическом плане следует выделять наиболее распространенный типологический (групповой) прогноз, позволяющий определить относительно "наилучший" антидепрессант (или несколько препаратов) для определенной клинической категории (группы) больных, объединенной по различным признакам (нозология, тип течения, характеристика синдрома, тяжесть симптоматики, некоторые анамнестические характеристики и т.д.), и индивидуальный прогноз, который дает возможность предсказать с определенной долей вероятности эффект той или иной терапии у конкретного больного. Групповой прогноз во многом определяет понятие терапевтической резистентности, т.к. фактически представляет собой стохастическую (вероятностную) оценку курабельности разных вариантов депрессии в условиях адекватной психофармакотерапии. Такая оценка нужна врачу не только для определения цели лечения и выбора его оптимального варианта, но и для сравнения с реально достигнутым в процессе терапии эффектом и проведения соответствующей ее корректировки (раннее начало борьбы с резистентностью, устранение факторов, ее формирующих, уточнение диагностики, рациональное распределение лекарственных нагрузок, планирование сроков

лечения и т.д.). На индивидуальный прогноз нацелены прежде всего сложные многомерные модели, учитывающие совокупность нескольких наиболее важных клинических, социо-демографических, биологических и других факторов и имеющие существенно более высокую надежность, а также различные тестовые пробы (в основном, фармакологические и биологические), позволяющие уточнить индивидуальную чувствительность организма (включая его общую реактивность) к действию того или иного вида тимоаналептической терапии (Moller H.J. с соавт., 1987; Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988; Павловский С.И., 1989; Amsterdam J.D., Berwisch N.J., 1989 и др.).

Неоднократно предпринимались попытки выделения анамнестических, психопатологических и биологических предикторов эффективности различной тимоаналептической терапии, однако были получены весьма противоречивые результаты (Angst J., 1965; Kielholz P., 1973; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974, 1991; Ananth J., 1978; Вовин Р.Я., Аксенова И.О., 1982; Loo H., Zarifian E., 1983; Rush A. с соавт., 1983; Зайцев С.Г. с соавт., 1983; Вертоградова О.П., Волошин В.М., 1983; Fahndrich E., 1983; Краснов В.Н., 1987; Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988; Moller H.J. с соавт., 1987, 1988; Павловский С.И., 1989; Joyce P.R., Paykel E.S., 1989; Koscis J., 1990; Duval F. с соавт., 1993; Bech P., 1993 и др.).

Совершенно очевидно, что наиболее важным критерием успеха антидепрессивной терапии является тщательное соблюдение изложенных в предыдущей главе основных принципов ее проведения, и прежде всего принципа адекватности, под которым понимают назначение антидепрессанта в строгом соответствии с клиническими показаниями и особенностями спектра его психотропной, нейротропной и соматотропной активности, применение соответствующего диапазона доз с их наращиванием при неэффективности терапии за 2 недели до максимальных или парентерального введения (см. табл. 1.3) и соблюдение сроков длительности курса (не менее 3-4 недель).

Большинство перечисленных выше исследователей, занимавшихся проблемами прогноза терапии депрессий прежде всего сходятся в том, что наиболее высокая эффективность (до 60-80%) трициклических антидепрессантов наблюдается при типичном меланхолическом варианте эндогенной депрессии в рамках циклотимии или маниакально-депрессивного психоза с характерной сомато-вегетативной и циркадно-витальной симптоматикой. Вероятность благоприятного прогноза еще более повышается при биполярном течении заболевания. Эффект тем выше, чем более проста, мономорфна психопатологическая структура синдрома. При этом, как правило, происходит целостная, гармоничная редукция симптоматики и становление полноценной и стабильной ремиссии.

Определенную прогностическую информацию несет и сама психопатологическая структура депрессивного аффекта, а также динамика (стадия) развития депрессии. Так, прогностически неблагоприятным считается усиление в аффективном звене апатии, а также диссоциированный вариант редукции депрессивной триады (Вертоградова О.П., Волошин В.М., 1983; Войцех В.Ф., 1985; Moller H.J. с соавт., 1987). В.Н.Краснов (1987) считает, что стадия "патологической стабилизации", характеризующаяся развернутой клинической картиной депрессии, устойчивыми циркадно-витальными и сомато-вегетативными нарушениями, отличается особой устойчивостью состояния к терапевтическому воздействию.

Привнесение в картину депрессии иной, гетерономной аффективному регистру симптоматики (бредовой, невротической и психопатоподобной, органической, процессуальной, психогенной и др.) существенно ухудшает прогноз тимоаналептической терапии. Другими словами, чем больший удельный вес она занимает и меньше связь ее с депрессивным аффектом, чем сложнее структура синдрома и полиморфнее симптоматика, тем хуже и нестабильнее эффект, тем чаще наблюдается неравномерная редукция состояния и формирование затяжной резидуальной симптоматики.

Достаточно продуктивным и клинически оправданным оказался традиционный типологический (нозологический и синдромальный) подход к дифференциально-терапевтическому прогнозу. Прежде всего, как уже упоминалось выше, для правильного выбора эффективной терапии необходимо определить **нозологическую принадлежность** депрессии. Наиболее высокий эффект классические антидепрессанты оказывают при типичных вариантах эндогенной депрессии в рамках МДП. Хотя внешние проявления депрессии при других заболеваниях подчас бывают трудноотличимы от эндогенной гипотимии и особенно от ее стертых и атипичных форм у больных шизофренией, соматической патологией, органическими заболеваниями ЦНС, невротизмом, психогениями или личностными нарушениями, эффективность антидепрессантов существенно ниже или имеет чисто симптоматический характер, т.е. исчерпывается наблюдающимся уже в первые дни терапии анксиолитическим или стимулирующим действием. Для достижения полноценного клинического эффекта в этих случаях основной акцент следует сделать на других классах психотропных средств (нейролептиках, препаратах нейрометаболического действия, транквилизаторах), психотерапии или симптоматическом лечении.

В многочисленных исследованиях установлено, что одним из важнейших, а часто определяющих, дифференциальных предикторов исхода тимоаналептической терапии является также **синдромальная характеристика** депрессии. Так, при тревожной депрессии наиболее адекватными препаратами являются амитриптилин

доксепин (синэксван, апонал), тримипрамин (герфонал) и другие седативные антидепрессанты, при тоскливой - кломипрамин (анафранил, гидифен), имипрамин (мелипрамин), мапроптилин (лудиомил), а при анергической - ингибиторы МАО, бупропион, дезипрамин (петилил) и другие стимулирующие антидепрессанты (Kielholz P., 1973; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1975 и др.).

Психотические и бредовые депрессии более торпидны к тимоаналептической терапии, и при них лучший эффект оказывают "большие" антидепрессанты или их сочетание с нейрорептиками. Достаточно резистентны ажитированные депрессии позднего возраста, в том числе инволюционная меланхолия, а также так называемые "двойные депрессии", при которых, наряду с непрерывно текущими на амбулаторном (невротическом) уровне дистимическими расстройствами, наблюдаются частые эпизоды типичной эндогенной депрессии психотического уровня (Keller M.V. с соавт., 1983). Известны своей плохой курабельностью депрессии, сопровождающиеся анестетической (деперсонализационной), сенесто-ипохондрической, обсессивно-фобической, дисфорической и другой гетерономной ядерному меланхолическому синдрому симптоматикой или протекающие на фоне "патологически измененной почвы" (С.Г.Жислин, 1965), в том числе эндокринной или органической. По нашим данным, такая "почва", помимо анамнестических, легких неврологических и электроэнцефалографических признаков, клинически может обнаруживаться в виде "гиперестетического" симптомокомплекса, т.е. появлением в структуре депрессии сенсорной гиперестезии, раздражительности, назойливости, аффективной лабильности, астенической симптоматики, инвертированности суточного ритма, сомато-вегетативной неустойчивости, элементарных галлюцинаций и психосенсорных расстройств.

Проведенное нами сравнительное исследование терапевтической чувствительности отдельных депрессивных синдромов при фазнопротекающих эндогенных психозах показало, что глобальная эффективность адекватной тимоаналептической терапии была наиболее высокой при меланхолическом, тревожном, адинамическом и астено-вегетативном вариантах (60-80%), а наиболее низкой - при преобладании анестетической, обсессивно-фобической и сенесто-ипохондрической симптоматики (30-50%) (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1991).

Одним из наиболее надежных указаний на благоприятный исход лечения депрессии может служить ранняя положительная реакция на применение антидепрессанта. Несмотря на широко распространенное мнение, что действие антидепрессантов начинает проявляться только, концу 2-3-й недели лечения, в некоторых случаях заметное клиническое улучшение наступает уже в первую неделю терапии (Katz M.M. с соавт., 1987 и др.). Первыми признаками его служат

нормализация сна, улучшение аппетита, стабилизация веса тела и усиление полового влечения. Особенно часто такое улучшение наблюдается при применении новых антидепрессантов, а также при парентеральном введении или при быстром темпе наращивания доз до уровня адекватных.

При применении препаратов со стимулирующими свойствами сначала обычно происходит активация психомоторной сферы, уменьшение выраженности апато-анергической и астенической симптоматики. При этом у некоторых больных могут появиться непоседливость, раздражительность, нарушение засыпания, тревожные опасения и другие признаки ажитации. Воздействие на собственно тимический компонент депрессии несколько отставлено по времени, что является основной причиной повышения суицидоопасности на ранних стадиях тимоаналептической терапии. Не секрет, что именно психомоторная заторможенность часто препятствует развитию суицидальных тенденций. При применении антидепрессантов с седативными свойствами в первую очередь обнаруживается их неспецифический седативный эффект в виде снижения уровня тревожности, эмоциональной насыщенности переживаний, улучшения сна. С течением времени (обычно через 1-2 недели терапии) этот эффект истощается и уступает место собственно анксиолитическому и тимоаналептическому действию.

Еще одним ориентиром благоприятного прогноза может служить эффективность антидепрессанта в предшествующих обострениях. При этом вероятность достижения положительного эффекта повышается при повторном применении препарата той же химической структуры или биохимической направленности действия (Ananth J., 1978; Kocsis J., 1990 и др.). Вместе с тем, психопатологическая картина каждого нового эпизода может несколько отличаться от предшествующего, что, конечно, требует применения иного, более адекватного терапевтического подхода.

В связи с активной разработкой новых сложных методов многомерной статистики и внедрением компьютерной техники наряду с традиционным типологическим подходом к прогнозированию в последние годы получил распространение многофакторный подход, который позволяет учесть взаимное влияние отдельных признаков, вычленив главные из них и оценить прогностический вес каждого. При их оценке в совокупности эти факторы существенно повышают точность прогноза и приближают его к индивидуальному. Примерами успешного применения многофакторного анализа могут служить ряд клинических исследований по предикции эффекта трициклических (главным образом, имипрамина и амитриптилина) и некоторых представителей нового поколения антидепрессантов (Kiloh L. с соавт., 1962; Bielski R.J., Fridel R.O., 1976; Вовин Р.Я., Аксенова И.А., 1982; Olie J.-P., 1987; Joyce P.R., Paykel E.S., 1989; Duval F. с соавт., 1993 и др.).

В этих исследованиях среди других клинических предикторов успешной терапии трициклических антидепрессантов были установлены быстрое (острое) начало депрессии, отсутствие реактивной провокации, анорексия и снижение веса тела, психомоторная заторможенность, ранние пробуждения и интрасомническая бессонница, сенситивные черты преморбидной личности, наследственная предрасположенность к положительному эффекту антидепрессанта данной химической группы (особенности ферментного метаболизма лекарственных препаратов генетически детерминированы) и др. О недостаточной их эффективности могут свидетельствовать невротическая (дистимическая) и, особенно, ипохондрическая симптоматика, истерические личностные черты, бредовые расстройства, высокая частота обострений, длительность заболевания более 1 года.

Специальное исследование, проведенное в нашей клинике с использованием множественного пошагового дискриминантного анализа (Зайцев С.Г. с соавт., 1983), выделило 6 значимых прогностических признаков при оценке статуса больных циркулярной депрессией до начала лечения и позволило дать следующий "типичный образ" резистентного к трициклическим антидепрессантам больного. У него нет или почти нет внешних признаков депрессивного аффекта, хотя беспокойство, идеаторная заторможенность и дереализационно-деперсонализационные расстройства могут быть значительны. Он чаще всего осознает себя больным, его симптоматика находится на субпсихотическом уровне, но, несмотря на это, он мало реагирует на внешние события и мало участвует в окружающей жизни, будучи погруженным в свою болезнь.

Более позднее, предпринятое нами исследование (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1991) с учетом анамнестических данных и делением антидепрессантов по механизму действия на две большие группы с преимущественно норадренергической и преимущественно серотонинергической активностью показало, что существенный прогностический вес для дифференцированной терапии имели лишь несколько показателей. В частности, для терапии норадренергическими антидепрессантами (имипрамин, амтриптилин, дезипрамин и мапротилин) прогноз эффективности лучше при наличии наследственной отягощенности аффективными психозами у ближайших родственников и четких интермиссий в анамнезе, при типичной суточной динамике гипотимного аффекта с ранними пробуждениями (при отсутствии сложностей в засыпании). Соответственно при отсутствии этих признаков лучший эффект оказывали серотонинергические препараты. Прогностически благоприятным также оказалось временное усиление тревоги при лечении кломипрамином.

Помимо нозологической принадлежности и синдромальных особенностей депрессии, прогноз эффективности большинства антидепрессантов в значительной мере зависит от выраженности (тяжести) симптоматики, униполярного или биполярного типа течения

заболевания, наличия актуальных психотравмирующих ситуаций, преморбидных характеристик личности (наличие "невротической стигматизации", в частности, ухудшает прогноз), длительности и числа перенесенных эпизодов (высокая продолжительность и частота предшествующих фаз свидетельствуют в пользу менее благоприятного прогноза) (Angst J., 1965; Kielholz P., 1973; Ananth J., 1978; Moller H.J. с соавт., 1987, 1988; Joyce P.R., Paykel E.S., 1989; Kocsis J.H. с соавт., 1990; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др). Имеются многочисленные данные о влиянии на эффективность тимоаналептической терапии и других, менее специфических факторов, таких как возраст, пол, семейное положение, религиозные и социокультуральные особенности, уровень образования и социальной адаптации, материальная обеспеченность, этническое происхождение, диета, соматическое состояние на момент терапии и т.д.

При изучении различных групп препаратов было показано, что **ингибиторы МАО** более, чем трициклические антидепрессанты эффективны при так называемых "атипичных депрессиях", под которыми понимают длительно существующие своеобразные тревожные состояния, сопровождающиеся сомато-вегетативными и неврозоподобными (преимущественно обсессивно-фобическими) расстройствами, а типичные симптомы меланхолической депрессии отсутствуют (Robinson D.S. с соавт., 1978; Zisook B. с соавт., 1985; Liebowitz M.R. с соавт., 1988; Pies R., 1988; Quitkin F.M. с соавт., 1991 и др.). У таких больных нередко наблюдаются повышенный аппетит, вплоть до гиперфагии, увеличение веса тела, гиперсомния, ситуационно мотивированный характер настроения и его дисфорический оттенок, общая слабость, вялость, повышенная чувствительность к ситуациям фрустрации и обратный характер суточных колебаний настроения (к вечеру состояние хуже, чем утром). Применение ингибиторов МАО также оказалось достаточно результативным при наличии в структуре депрессий дистимического или дисфорического компонентов, сопровождающихся раздражительностью и агрессивностью; фобий; реакций паники; психопатоподобных нарушений, а также в рамках биполярного аффективного психоза, хотя у таких больных достаточно часто (в 30-40%) развивается инверсия фазы (Pickar D. с соавт., 1982; Brotman S. с соавт., 1987; Persad E., Rakoff V., 1987; Himmelhoch M. с соавт., 1991 и др.).

В отличие от трициклических антидепрессантов **селективные серотонинергические антидепрессанты** больше адресуются к широкому кругу депрессивных состояний невротического уровня. Они обладают большей широтой спектра психотропного действия при меньшем числе вызываемых побочных эффектов. Ядерные варианты меланхолического синдрома эндогенной депрессии с типичной циркадно-витальной симптоматикой, тяжелые (психотические) депрессии и депрессивно-бредовые состояния хуже реагируют на терапию

избирательными ингибиторами обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин и др.). Напротив, депрессивные состояния с обсессивно-фобической, ипохондрической, деперсонализационной и тревожной симптоматикой невротического уровня (особенно, если она коррелирует с преморбидными личностными чертами) лечатся достаточно успешно. У таких больных нередко наблюдаются нарушения цикла сон-бодрствование (трудности при засыпании, сонливость днем), а в ремиссиях - резидуальная депрессивная симптоматика (часто дистимического характера). Здесь серотонинергические препараты не уступают по общей эффективности хорошо зарекомендовавшим себя в этих случаях атипичным антидепрессантам и ингибиторам MAO (Reimber F.W. с соавт., 1984; Burrows G. с соавт., 1988; Aberg-Wistedt A., 1989; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1991; Quitkin F.M., 1992; Вовин Р.Я. с соавт., 1992; Besh P., 1993; Мосолов С.Н. с соавт., 1994 и др.).

Более того, они нередко оказываются эффективными в резистентных к трициклическим антидепрессантам (Delgado P.L. с соавт., 1988; Beasley Ch.M. с соавт., 1990; Nelson J.C. с соавт., 1991; Seth R. с соавт., 1992 и др.) или ингибиторам MAO (Weilburg J.B. с соавт., 1989) случаях. Помимо депрессий с атипичной симптоматикой, была показана высокая эффективность серотонинергических антидепрессантов при тревожных и обсессивно-компульсивных расстройствах в чистом виде или коморбидных с депрессией (Den Boer J. с соавт., 1987; Modigh K., 1987; Kasper S. с соавт., 1992 и др.).

Относительно новым показанием к применению ряда антидепрессантов является так называемое паническое расстройство, под которым понимается пароксизмально возникающая тревога с симптоматикой вегето-диэнцефального криза (сердцебиение, тахикардия, одышка, тремор, усиленное потоотделение и т.д.), сопровождающаяся страхом смерти, безумия или агорафобией. Наиболее эффективными препаратами при этих состояниях оказались имипрамин (мелипрамин), кломипрамин (анафранил, гидифен), некоторые селективные серотонинергические антидепрессанты - флуоксетин (прозак), флувоксамин (флоксифрал, феварин) и сертралин (золофт), ингибиторы MAO - фенелзин (нардил) и моклобемид (аурорикс), а также бензодиазепиновый препарат, относимый в последнее время к группе атипичных антидепрессантов, - альпразолам (ксанакс, кассадан). Интересно, что другие новые антидепрессанты (например, тразодон и бупропион) при реакциях паники были малоэффективны (Gloger S. с соавт., 1981; Charney D.S. с соавт., 1986; Tesar G.E. с соавт., 1987; Cassano с соавт., 1988; Калинин В.В., Максимова М.А., 1993 и др.).

Седативные антидепрессанты неплохо помогают при тревожных синдромах различной этиологии, а стимулирующие - при астенических состояниях (Kielholz P., 1965; Klein D.F., Davis J.M., 1969;

Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Loo H., Zarifian E., 1983; Modigh K., 1987 и др.), хотя в большинстве случаев при применении трициклических антидепрессантов речь идет о временном симптоматическом действии. Доказана эффективность антидепрессантов и при различных других психических и соматических нарушениях, которые подробно излагаются во второй части книги.

Кроме клинических, эффективность тимоаналептической терапии в существенной мере зависит от ряда биологических факторов, таких как генетически детерминированная активность метаболических ферментов (в частности, различных подтипов цитохромов P450), определяющих характер и скорость инактивации препарата в организме, различия в реактивности, особенности нейромедиаторного и нейрогуморального обменов и т.д.

К настоящему времени обнаружено несколько биологических предикторов терапевтической эффективности антидепрессантов (Beckmann Y., 1978; Rush A. с соавт., 1983; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.). Однако определение большинства из них недоступно в условиях наших психиатрических больниц из-за отсутствия необходимого оборудования.

Среди наиболее простых можно отметить амфетаминовый и дексаметазоновый тесты (Carroll B.J., Mendels J., 1976; Carroll B.J., 1982; Brown W.A. с соавт., 1980; Нуллер Ю.Л. с соавт., 1986; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.). В первом случае, если при введении 10 мг Д-амфетамина наблюдается немедленное кратковременное улучшение состояния, можно рассчитывать на положительный эффект трициклических антидепрессантов с преимущественным действием на норадренергическую систему. Во втором случае отсутствие нормальной реакции подавления (т.е. при содержании кортизола в плазме крови более 50 нг/мл на следующий день после вечернего введения 1 мг дексаметазона) в 50-60% случаев свидетельствует о диагнозе меланхолического варианта эндогенной депрессии и положительном эффекте норадренергических антидепрессантов.

Л.Ю. Радавичюс (1973) считает, что положительная реакция (ослабление выраженности основных симптомов депрессии) через 1 час после медленного внутривенного введения 1-2 ампул имипрамина (мелипрамин) или amitриптилина (триптизол) коррелирует с курсовым эффектом препаратов у больных МДП и позволяет дифференцировать их от депрессивных состояний при шизофрении, органическом поражении головного мозга и реактивных депрессий.

В.А. Точиллов (1979) и Ю.Л. Нуллер (1988) для диагностики тревожных и депрессивных состояний считают полезным использование диазепамового теста (внутривенное струйное введение 30 мг седуксена). В тех случаях, где ведущим компонентом синдрома является тревожная симптоматика полностью исчезает в течение нескольких минут и следовательно, применение трициклических антидепрессантов скорее

всего будет малоэффективным и упор следует делать на терапию мощными бензодиазепиновыми транквилизаторами (феназепам, лоразепам, диазепам).

С.И. Павловский (1989) с целью определения индивидуальной терапевтической чувствительности больных к имипрамину и амитриптилину предлагает проводить фармакологические пробы с L-дофа, триптофаном и центедрином.

S. Kasper, A. Vieira (1989) считают, что отсутствие пролактиновой реакции при введении Д-фенфлурамина может свидетельствовать о положительном эффекте флувоксамина и, по-видимому, других серотонинергических антидепрессантов.

В биологической диагностике депрессии и прогностической оценке действия антидепрессантов применяются и другие, более сложные, нейроэндокринные и гематологические пробы, такие как тест подавления тиреотропного гормона в ответ на введение тиреотропин-релизинг-фактора (Loosen P.J., Prange A.J., 1980; Calloway S. с соавт., 1984; Duval F. с соавт., 1993), уменьшение реакции гормона роста на введение клонидина (Checkley J., 1980), скорость агрегации тромбоцитов (Kafka D. с соавт., 1980), определение уровня активности MAO в тромбоцитах (Mann J.J. с соавт., 1982; Robinson D.S. с соавт., 1978) и другие методы, подробный обзор которых можно найти у Goodwin F.K., Jamison K.R. (1990).

Многие исследователи объясняют терапевтическую вариабельность реакций неоднородностью нейробиохимических механизмов развития депрессий. Относительно низкая концентрация продуктов метаболизма норадреналина - 3-метокси-4-оксифенилэтилгликоля (МОФГ) - в моче и серотонина - 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК) - в спинно-мозговой жидкости могут также служить показателями положительного эффекта имипрамина, дезипрамина и мапротилина, т.е. норадренергических антидепрессантов. Высокие уровни этих веществ, напротив, могут указывать на более благоприятный исход при применении кломипрамина, амитриптилина и серотонинергических антидепрессантов (Beckmann H., Goodwin F.K., 1975; Murphy D.L., 1976; Sallelli H.C. с соавт., 1983; Maas I.S., 1984; Hsiao J. с соавт., 1987; Baldessarini, 1989 и др.). Вместе с тем, четкой связи между содержанием продуктов метаболизма моноаминовых нейромедиаторов в биологических жидкостях организма и терапевтическим эффектом отдельных антидепрессантов найдено не было (Davis I.M. с соавт., 1988; Potter W.Z. с соавт., 1991 и др.).

Полисомнографическое обнаружение ранней нормализации ЭЭГ-картины (прежде всего удлинение латентного периода парадоксальной фазы сна более 70 минут, нормализация распределения парадоксального сна в течение ночи, перераспределение дельтаволнового сна между первым и вторым циклами) и симптоматический эффект

процедуры депривации сна также позволяют быстро предсказать окончательную высокую клиническую эффективность того или иного антидепрессанта (Kupfer D.J. с соавт., 1981; Fahndrich E., 1983; Rush с соавт., 1983; Павловский С.И., 1989; Kasper S., Eder H., 1994 и др.).

Хотя полученные в фармакокинетических исследованиях данные по предикции эффективности тимоаналептической терапии носят весьма противоречивый характер, на их основании можно сделать несколько существенных с практической точки зрения замечаний. При пероральном приеме трициклические антидепрессанты быстро всасываются и распределяются по всему организму. Около 50% введенной дозы элиминируется в среднем за двое суток, преимущественно с мочой, остальная часть связывается с белками крови и полностью утилизируется лишь через 2 недели. Активной является только свободно циркулирующая часть препарата. Большинство как трициклических, так и серотонинергических антидепрессантов метаболизируется путем гидроксирования ферментами печени, системой цитохрома P450IID6, активность которого может сильно индивидуально варьировать вследствие генетического полиморфизма, чем отчасти определяется и эффективность терапии. У 7-8% белого населения отмечается крайне низкая активность этого семейства цитохрома P450, что может привести к токсическим реакциям.

Многие метаболиты играют важную роль (подчас большую, чем основной препарат) в формировании терапевтического эффекта. Например, дезипрамин определяет существенно более сильное норадренергическое влияние препарата в клинике, чем в эксперименте. Норфлуоксетин в равной степени с флуоксетином блокирует реаптейк серотонина, но имеет существенно больший период полувыведения и во многом определяет характер побочных явлений, а также эффективность терапии (у больных с высоким уровнем норфлуоксетина в плазме крови наблюдались более плохие результаты лечения) (Altamura A.C. с соавт., 1994). N-дезметилциталопрам значительно более активен по сравнению с материнским препаратом в отношении блокады реаптейка норадреналина.

Для некоторых трициклических антидепрессантов (наиболее хорошо документировано для нортриптилина и бупропиона) имеется "терапевтическое окно" концентраций, при которых развивается клинический эффект (Asberg M., с соавт., 1971; Goodnick P., 1992). Поэтому применение слишком больших или малых доз в этих случаях не эффективно. Многие трициклические антидепрессанты имеют линейную зависимость между дозой, содержанием в плазме крови и клинической эффективностью. Так, например, при концентрации имипрамина в плазме крови меньше 150 нг/мл клинический эффект отмечался только у 29% больных, при концентрации больше 250 нг/мл - у 93% больных (Glassman A.H. с соавт., 1977).

Следовательно, у таких препаратов дозу можно повышать до уровня переносимой или до наступления эффекта. Однако для большинства антидепрессантов, в том числе последнего поколения, четкой связи между эффектом и концентрацией в крови не найдено (Asberg M., 1976; Corpen A., Milin P., 1980; Potter W.Z. с соавт., 1991 и др.). Более того, оказалось, что серотонинергические антидепрессанты, независимо от концентрации в крови, часто оказываются более эффективными при применении в низких дозах (Tasker T.C.G. с соавт., 1989; Schatzberg A.F., 1991; Leonard B.E., 1993 и др.).

Период полувыведения широко варьирует у отдельных антидепрессантов и в среднем составляет, например, для имипрамина - 15 часов, для amitриптилина - 18 часов, для пароксетина и флуоксамина - 20 часов, для сертралина - 24 часа, для нортриптилина - 26 часов, а для протриптилина - 76 часов, флуоксетина около 60 часов, а его метаболита (норфлуоксетина), около 300 часов (7-15 дней!). Период полужизни других препаратов приведен в таблице 1.3. У препаратов с длительным периодом полувыведения равновесная концентрация достигается значительно позднее (у флуоксетина, например, через 1-4 месяца после начала лечения), но реже возникает синдром отмены при резком прекращении приема препарата. Скорость выведения из организма является важной характеристикой антидепрессанта, по крайней мере, исходя из двух соображений: 1) частоты назначения препарата и 2) риска развития тяжелой интоксикации при передозировке препаратов с длительным периодом полувыведения. Депрессивные больные, как известно, достаточно часто используют подручные лекарства в суицидальных целях.

Содержание антидепрессанта в плазме крови у отдельных больных может различаться в 5-10 раз. Такой разброс связан, главным образом, с индивидуальными различиями процессов метаболизма в печени. Их скорость зависит от многих причин: генетически детерминированной активности цитохромов P450, функционального состояния печени и организма в целом, явлений лекарственной аутоиндукции или аутоингибирования ферментов (например, повышенные дозы флуоксетина и пароксетина угнетают метаболическую активность цитохрома P450IID6, что может приводить к существенному увеличению их содержания в крови и удлинению периода полувыведения), от применяемого препарата (например, превращение имипрамина в дезипрамин происходит значительно быстрее, чем amitриптилина в нортриптилин) и во многом также от возраста больного. Пожилые лица вследствие замедленного метаболизма склонны к быстрому развитию тяжелых побочных эффектов, особенно при применении третичных аминов, которые уменьшают и без того сниженную окислительную активность печеночных ферментов. У детей метаболизм, наоборот, ускорен и в пересчете на единицу веса им иногда требуется применение более высоких доз,

хотя именно в этом возрасте передозировка антидепрессантов особенно опасна.

Кроме того, уровень антидепрессанта в плазме крови может существенно изменяться вследствие различных лекарственных взаимодействий. Так, барбитураты, антиконвульсанты, бензодиазепины, длительная алкоголизация и курение снижают содержание трициклических антидепрессантов в крови посредством усиления активности метаболических ферментов печени, что может привести к уменьшению их эффективности, а нейролептики, стероидные контрацептивы, дисульфирам, циметидин, амфетамины, метилфенидат, флуоксетин и некоторые другие серотонинергические антидепрессанты способны повышать этот уровень вследствие конкурентного ингибирования микросомальных ферментов, что может вызвать нежелательные (нейротоксические) побочные эффекты.

Поскольку на распределение антидепрессанта в организме оказывают влияние многочисленные факторы, определение его концентрации в плазме крови дает дополнительную ценную в прогностическом отношении информацию об адекватности применяемых доз и риске развития токсических явлений.

Таким образом, анализ современных возможностей предикции терапевтической эффективности антидепрессантов показывает, что только комплексный подход, одновременный учет влияния нескольких факторов позволяют достаточно надежно прогнозировать индивидуальный эффект того или иного препарата. Наши собственные исследования с использованием многофакторного дисперсионного анализа обнаружили, что все клинические факторы, включая строение здания нозологии с особенностями течения заболевания, закономерностями синдрообразования, преморбидными характеристиками (см. рис. 1.5), способны объяснить только 40-45% дисперсии (вариабельности) оценок курсовой эффективности терапии антидепрессантами (на рисунке представлена в виде солнца). Еще 30-35% информации приходится на различные внутренние (физиологические, эндокринные, биохимические, фармакокинетические и др.) и внешние (социальные, стрессовые и др.) факторы. Их совокупный учет позволяет с высокой долей достоверности предсказать положительный или отрицательный эффект тимоаналептической терапии в 70-80% случаях. Тем не менее, 20-30% всего разнообразия оценок эффективности терапии приходится на неизвестные или неучтенные факторы, которые нуждаются в дальнейшем изучении. Эти данные свидетельствуют о том, что почти у трети депрессивных больных, несмотря на адекватный подбор терапии в соответствии с точной клинической квалификацией и учетом других факторов первый курс тимоаналептической терапии может оказаться неэффективным. В этих случаях, как правило, требуется применение повторных курсов других антидепрессантов (лучше друго

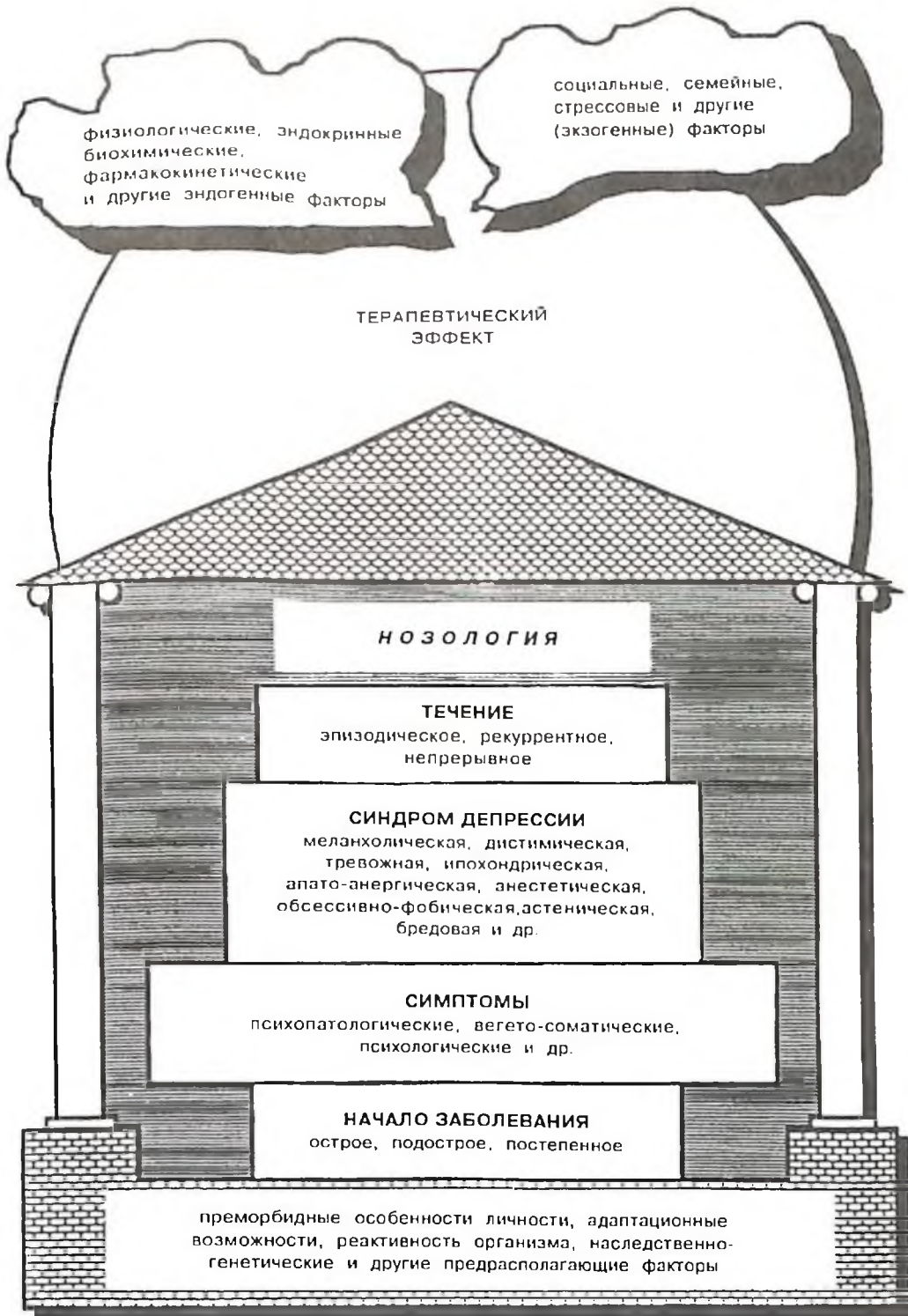


Рис. 1.5. Прогноз эффективности тимоаналептической терапии.

химической структуры и биохимической направленности действия), проведение специальных противорезистентных мероприятий или электросудорожной терапии (подробнее об этих мероприятиях и последовательности их применения изложено в главе о резистентных депрессиях) (см. главу 3.5).

В заключение следует признать, что в реальных клинических условиях достаточно трудно вычлениить и учесть все описанные прогностические факторы, поэтому поиск надежных и объективных критериев индивидуального прогноза тимоаналептической терапии остается на сегодня одной из самых актуальных задач клинической психофармакологии.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

А. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

В формировании клинического эффекта антидепрессантов важную роль играет их переносимость или профиль вызываемых ими побочных явлений, которые являются одним из главных ограничений их применения. Возникновение побочных эффектов, как уже отмечалось в главе, посвященной клинической фармакологии, обусловлено в основном силой блокирующего влияния антидепрессанта на рецепторы периферической нервной системы и для каждого конкретного препарата во многом определяется индивидуальными особенностями спектра его фармакологической активности (см. табл. 1.1.2).

В теоретическом плане все побочные реакции антидепрессантов, как и любых других лекарственных средств, принято делить на 3 группы:

- 1) зависимые от дозы,
- 2) независимые от дозы и
- 3) псевдоаллергические (Crome P., 1988).

Первые развиваются у любых препаратов при достижении определенной дозы. При этом длительность предшествующего лечения на них не влияет. К ним относятся, например, холинолитические и гипотензивные побочные эффекты трициклических антидепрессантов или неврологические нарушения при применении серотонинергических препаратов. Основной метод их коррекции состоит в снижении дозы. Наиболее часто эти побочные явления наблюдаются у пожилых лиц вследствие замедления процессов метаболизма в организме.

Независимые от дозы побочные явления, как, например, лейкопения, агранулоцитоз, холестатическая желтуха при применении трициклических антидепрессантов, гемолитическая анемия при

применении номифензина или артропатии и лимфаденопатии при применении серотонинергических антидепрессантов, возникают у отдельных больных после периода предшествующего лечения этим препаратом или препаратом той же химической группы. Основной метод их коррекции заключается в прекращении лечения.

Последняя группа подразумевает развитие гистаминового эффекта без участия антител. Эти побочные явления клинически похожи на типичные аллергические реакции, включая, например, крапивницу или дерматоваскулиты при применении некоторых серотонинергических антидепрессантов (Strome P., 1988). Их лечение заключается в отмене терапии или назначении антигистаминных средств. При применении других антидепрессантов эти побочные явления практически не встречаются, т.к. они обладают достаточно выраженным собственным антигистаминным действием.

В общем виде для трициклических антидепрессантов, ингибиторов MAO и селективных ингибиторов реаптейка серотонина основные группы побочных эффектов и тактика их курации представлены в таблице 1.6.1, а профили наиболее характерных побочных эффектов отдельных препаратов - в таблице 1.6.2.

Большинство побочных эффектов антидепрессантов связано с их влиянием на вегетативную нервную систему. К ним относятся, например, ортостатическая гипотензия, возникающая чаще у пожилых людей, больных гипертонической болезнью, при нарушении функции левого желудочка и особенно при сочетанном применении с диуретиками и сосудорасширяющими средствами. При терапии трициклическими антидепрессантами эти явления встречаются в начале терапии, а при использовании ингибиторов MAO - на второй неделе лечения. Наименьшей способностью вызывать колебания сосудистого тонуса среди трициклических антидепрессантов обладает нортриптилин (норитрен).

Холинолитические побочные явления чаще наблюдаются при применении достаточно высоких доз трициклических антидепрессантов (200-300 мг в сутки) в виде сухости слизистых оболочек полости рта, уменьшения потоотделения, тахикардии, затрудненного мочеиспускания (атония мочевого пузыря), нечеткости зрения (нарушение аккомодации), ахалазии пищевода, запоров вследствие атонии кишечника и угнетения перистальтики вплоть до картины паралитического илеуса. Во всех случаях они обратимы и быстро исчезают при снижении дозы или временной отмене препарата. Стойкая задержка мочи у предрасположенных больных купируется подкожным введением 0,25-1 мл 1% раствора галантамина (нивалин) или 1 мл 0,05% раствора прозерина.

У пожилых лиц уже при применении небольших доз, особенно в вечерние часы, может появляться мерцающая делириозная симптоматика (спутанность, неполная ориентированность в месте, времени

Побочные эффекты антидепрессантов

СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

ИНГИБИТОРЫ МАО

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И СИМПТОМАТИКА
ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ

сухость во рту, запоры, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, угнетение перистальтики кишечника, задержка эякуляции, делириозная симптоматика (чаще у пожилых)

прозерин или галантамин 1-4 мг/сут. п/к, физостигмин 0,5-2 мг. каждый час в/м или п/к, пилокарпин 1-2% (глазные капли)

КУПИРОВАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ

сердцебиение и тахикардия, ортостатическая гипотензия, нарушение ЭКГ
слаженность или инверсия зубца Т, уширение сегмента QRS, аритмия, нарушение проводимости, иногда инфаркт и кардиомиопатия при длительном применении

снижение дозы, кордиамин (2% - 1,0 в/м), отмена терапии

ортостатическая гипотензия, тахикардия, сердцебиение

снижение дозы

тахикардия, повышение артериального давления

снижение дозы

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ

тошнота, рвота, горечь во рту, нарушение перистальтики кишечника

более дробное введение и постепенное наращивание дозы; снижение дозы

желтуха, гепатит

отмена терапии

тошнота, чувство переполнения желудка, бурление, колики в животе, диарея, метеоризм и другие диспептические жалобы; гепатотоксическое действие (флувоксамин)
снижение аппетита (анорексия)

более дробное введение и постепенное наращивание дозы, снижение дозы, отмена препарата

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ

лейкоцитоз, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения

отмена терапии

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ

седация, сонливость, слабость, вялость, усталость, разбитость, головокружение, нистагм, атаксия, дизартрия, снижение судорожного порога, пароксизмальные явления; экстрапирамидная симптоматика (мелкоразмашистый тремор, не реагирующий на холинолитики), маниакальное состояние (инверсия фазы)

снижение дозы, отмена терапии, снижение дозы + бета-блокаторы, фенобарбитал.

возбуждение, раздражительность, неусидчивость, атаксия, тремор, сонливость днем, бессонница; маниакальное состояние

отмена терапии + соли лития, нейролептики

тремор, дизартрия, акатизия, гиперрефлексия, мышечный гипертонус и миоклонические подергивания, атаксия; в психической сфере: гиперактивность, усиление ажитации, раздражительность, нарушение сна, идеаторное возбуждение, реже - спутанность, дезориентировка; в тяжелых случаях: резкая гипертермия, профузный пот, кома (развитие по типу ЗНС); маниакальное состояние

снижение дозы или отмена препарата + ципрогептадин (перитол) 16-32 мг/сут.; дезинтоксикационные мероприятия
отмена + соли лития, нейролептики

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ

вследствие взаимодействия с некоторыми лекарственными препаратами (трициклические антидепрессанты, амфетамины, симпатомиметики) или с тирамином, содержащимся в копченых продуктах, сырах, бобовых, дрожжах, пиве, красном вине и т.д.; головные боли, светобоязнь, тошнота, рвота, гипертензия, кома

фентоламин (2,5-3 мг в/м., через каждые 4-6 часов), тропafen, ганглиоблокаторы, пирроксан 10-15 мг в/м., каждые 3-4 часа.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ

холестатическая желтуха, агранулоцитоз (как правило, через 1-2 месяца с начала лечения), макулопапулезная сыпь с отеком (дерматоваскулит), крапивница

отмена терапии

дерматоваскулиты, артриты, артропатии, лимфаденопатия

отмена терапии

ПРОЧИЕ

при резком прекращении приема - синдром "отмены" (тошнота, рвота, тремор, вегетативные расстройства), увеличение веса тела (не наблюдается при применении препаратов с преимущественно серотонинергическим действием), снижение полового влечения и потенции у мужчин; эндокринные нарушения (угнетение фактора, ингибирующего пролактин и снижение сахара в крови)

вегетостабилизирующие средства, транквилизаторы, холинолитики, снижение дозы, диета; отмена терапии

поражение зрительного и слухового нервов

отмена терапии

нарушение половой функции (аноргазмия, снижение либидо), приапизм (тразодон), гинекомастия (повышение уровня пролактина в крови)

снижение дозы, отмена терапии

и собственной личности, усиление тревоги, агитации, элементы галлюцинаторного или иллюзорно-бредового восприятия). Реже, как правило при передозировке, развивается картина типичного атропиноподобного делирия с устрашающими зрительными галлюцинациями. Лечение заключается в отмене антидепрессанта, назначении дезинтоксикационной терапии и холинолитических средств (внутривенное введение физостигмина). Последний, однако, часто вызывает тошноту, рвоту, диарею, брадикардию, может обострить астму или спровоцировать судорожный синдром.

Около 10% больных, принимающих трициклические антидепрессанты, страдают мелкоразмашистым быстрым тремором, который уменьшается при присоединении небольших доз фенобарбитала или пропранолола (обзидан, анаприлин). При передозировке тремор может приобретать генерализованный характер, появляются дизартрия, миоклонические подергивания и другие неврологические симптомы.

К довольно серьезным побочным эффектам следует отнести **нарушение сердечной проводимости**. Дело в том, что трициклические антидепрессанты имеют свойство накапливаться в сердечной мышце, при этом их концентрация там более чем в 100 раз превышает содержание в плазме крови. Резкое угнетение активности парасимпатической нервной системы приводит к развитию тахикардии и появлению эктопических импульсов. Кроме того, большие дозы трицикликов обладают собственным хинидиноподобным эффектом, с которым связывают замедление желудочковой проводимости (вплоть до блокады) и отрицательный инотропный эффект. Известно, что все антиаритмические средства I типа (хинидин, прокаинамид, дизопирамид), свойства которых разделяют трициклические антидепрессанты, в 10% случаев дают проаритмические эффекты, особенно у больных после инфаркта миокарда, что может привести к летальному исходу (Glassman A.H., 1993). На ЭКГ отмечаются удлинение сегмента QRS и интервала R-Q, уширение зубца T, экстрасистолы и другие формы аритмии, признаки нарушения атриовентрикулярной проводимости. Все эти явления обычно развиваются в первый месяц лечения при применении высоких доз и исчезают в течение нескольких недель после отмены препарата. Тем не менее, именно с нарушением сердечной проводимости связываются отдельные случаи внезапной смерти при применении трициклических антидепрессантов. При более длительной терапии антидепрессантами описаны наблюдения развития кардиомиопатии с атрофией левого желудочка, ишемических нарушений и даже инфаркта миокарда (Саарма Ю.М., 1988).

Изменения крови в виде анемии, лейкопении или эозинофилии отмечаются весьма редко и быстро исчезают при отмене препарата. Лекарственный агранулоцитоз описан в единичных наблюдениях при применении имипрамина, а тромбоцитопения - при терапии

доксепином. При применении имипрамина наблюдались случаи венозного тромбоза и тромбозомболии.

Иногда возникают кожные аллергические реакции по типу макулопапулезной сыпи с отеком, дерматоваскулита или в виде повышенной чувствительности к солнечному облучению.

У некоторых больных трициклические антидепрессанты могут снижать порог судорожной активности и вызывать пароксизмальные явления (особенно у предрасположенных больных).

Среди более редких побочных эффектов нужно отметить множественный карнес зубов, развивающийся вследствие длительной ксеростомии (сухость во рту).

В отдельных случаях наблюдаются обменно-эндокринные нарушения в виде задержки жидкости с небольшой отечностью тканей, увеличения веса тела в связи с повышением аппетита, дисменорея, а также дисфункция половой сферы, включая снижение либидо, нарушение эрекции, задержку эякуляции, аноргазмию. Эти расстройства преходящие и обычно устраняются витаминами группы В, присоединением небольших доз мочегонных средств или дигидроэрготамина (10-20 капель 3 раза в день).

Более редки идиосинкратические гепатиты вследствие аллергического холангита, которые сопровождаются явлениями холестатической желтухи с повышением печеночных функциональных проб. Злокачественный некроз печени описан при применении опипрамола (инсидон). Гепатоцеллюлярные нарушения более свойственны гидразиновым ингибиторам МАО.

Поскольку трициклические антидепрессанты проникают через плаценту и в молоко кормящей матери (ребенок получает примерно 1% от дозы матери), при беременности и кормлении грудью их применение требует особой осторожности. Хотя тератогенных эффектов зарегистрировано не было, по-видимому, следует избегать назначения антидепрессантов в первый триместр беременности.

При применении **необратимых ингибиторов МАО**, помимо холинолитических побочных эффектов, могут развиваться так называемые тираминовые, или "сырные", реакции, связанные с несовместимостью с некоторыми пищевыми продуктами, содержащими тирамин (копчености, сыр, брынза, кофе, шоколад, дрожжи, бобовые, красное вино, пиво и т.д.), а также препаратами с симпатомиметическими свойствами (адреналин, мезатон, фентоламин, эфедрин, фенамин, изадрин, резерпин, нафтизин, лобелин, цититон, бемеград и др.). При совместном назначении этих веществ возможны гипертонический криз, острое повышение внутриглазного давления, сердечная аритмия, стенокардия, церебрально-сосудистые нарушения.

Легкие "сырные" реакции быстро купируются назначением 1-2 таблеток блокатора кальциевых каналов - нифедипина (коринфар). В более тяжелых случаях необходимо применение фентоламина

(5 мг в/м или в/в) и других адrenoблокаторов (пирроксан, тропафен) или ганглиоблокирующих средств (димеколин, пентамин).

Кроме "сырых" реакций, ингибиторы МАО могут вызывать ортостатическую гипотензию, повышение веса тела, бессонницу, нарушения половой сферы, сухость во рту, запоры, задержку мочеиспускания, тошноту, нарушения двигательной координации, отеки; реже миоклонические подергивания, потливость, ощущения жара или холода, акатизию, нейропатию, связанную с дефицитом витамина В6 (см. табл. 1.6.1).

В отличие от трициклических антидепрессантов, которые достаточно часто (особенно при парентеральном введении) вызывают некоторую заторможенность, сонливость, слабость, вялость, чувство усталости, разбитости в течение дня, применение ингибиторов МАО напротив, нередко сопровождается психомоторным возбуждением, раздражительностью, неусидчивостью, усилением бессонницы и тревоги. При биполярном течении аффективного психоза ингибиторы МАО довольно часто вызывают инверсию фазы.

Многие из атипичных новых антидепрессантов, и особенно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и дофамина, не имеют перечисленных в таблице церебральных, сердечно-сосудистых или висцеро-вегетативных токсических реакций и лишены холинолитических побочных явлений, которые зависят от воздействия на мускариновые рецепторы (см. табл. 1.1.2). Поэтому, в целом, их переносимость значительно выше, с чем связано более широкое распространение их амбулаторной, гериатрической и соматической практике, а также при проведении длительной, профилактической терапии.

Вместе с тем, введение в широкую практику целого ряда антидепрессантов, селективно блокирующих реаптейк серотонина (флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, сертралин, пароксетин) вызвало появление нового круга достаточно специфических побочных явлений, связанных с гиперстимуляцией серотонинергической системы.

К ним относятся, прежде всего, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, жидкий стул, колики, метеоризм), связанные с накоплением свободного серотонина в кишечной стенке. Реже встречаются снижение аппетита (анорексия), нарушения половой сферы (в основном, задержка эякуляции у мужчин и аноргазмия у женщин), тремор и повышенное потоотделение. Сухость во рту и запоры (холинолитические эффекты) чаще наблюдаются при применении пароксетина, диспептические расстройства (тошнота) - при приеме флувоксамина, а психомоторная активация - при применении флуоксетина. Все серотонинергические препараты способны вызывать легкую экстрапирамидную симптоматику (тремор), которая меньше выражена у сертралина в связи с его некоторой дофаминстимулирующей активностью.

Наиболее серьезным осложнением терапии серотонинергическими антидепрессантами является так называемый серотониновый

синдром, который в отдельных случаях может принимать злокачественное течение и приводить к смертельному исходу. Начальные проявления синдрома затрагивают, главным образом, желудочно-кишечную и нервную системы организма. Первично появляются бурление, колики в животе, метеоризм, жидкий стул, тошнота, рвота и другие диспептические жалобы. При сочетанном применении с нейролептиками эти признаки могут маскироваться антиэметическими свойствами последних. Неврологические симптомы включают экстрапирамидную симптоматику (тремор, дизартрию, неусидчивость, мышечный гипертонус) гиперрефлексию и миоклонические подергивания, которые обычно начинаются в ступнях и распространяются по всему телу. Наличие миоклонуса позволяет проводить раннюю дифференциальную диагностику со злокачественным нейролептическим синдромом в случае проведения комбинированной терапии. Могут наблюдаться атаксические расстройства, нарушение координирующих проб. Хотя серотонинергические антидепрессанты практически не оказывают влияния на сердечно-сосудистую систему и даже способны замедлять сердечный ритм, при развитии серотонинового синдрома часто наблюдается тахикардия и повышение артериального давления.

При утяжелении состояния у многих больных развивается маниакальноподобное состояние (не путать с возможной инверсией аффекта) со скачкой идей, ускоренной смазанной речью, нарушением сна, гиперактивностью, а иногда спутанностью и симптомами дезориентировки. Финальная стадия состояния очень похожа на картину злокачественного нейролептического синдрома: резко повышается температура тела, появляются профузный пот, маскообразность, сальность лица. Смерть наступает от острых сердечно-сосудистых нарушений. Такое злокачественное течение наблюдается крайне редко (описаны отдельные случаи при сочетании с ингибиторами МАО), однако характерные гастроэнтерологические и неврологические расстройства достаточно часто встречаются при сочетании серотонинергических антидепрессантов и даже кломипрамина (анафранил, гидифен) с ингибиторами МАО (по некоторым данным, почти у половины больных - Feighner D., 1990), а также с L-триптофаном, мексамином и фенфлурамином, т.е. средствами, потенцирующими серотонинергическую функцию (Sternbach H., 1991). Соли лития также могут усиливать серотонинергические эффекты.

Основная симптоматика "серотонинового" синдрома является обратимой и быстро исчезает после снижения дозы или отмены антидепрессанта. В случае применения флуоксетина возможно более затяжное (несколько дней) течение, т.к. препарат и его активный метаболит крайне медленно выводятся из организма. В более тяжелых случаях помогает назначение антисеротонинового препарата - ципрогептадина (перитол) в дозе 16-32 мг в сутки, бета-блокатора - пропранолола

(анаприлин), обладающего также антагонистической активностью по отношению к С1-серотониновым рецепторам, а также дезинтоксикационная терапия и другие мероприятия, направленные на поддержание гомеостаза и проводимые при купировании злокачественного нейрорептического синдрома.

При выборе антидепрессанта с учетом сомато-неврологического состояния больного необходимо правильно оценивать **сравнительный риск** возникновения наиболее часто встречающихся побочных явлений. Сравнительные профили характерных побочных эффектов отдельных препаратов представлены в таблице 1.6.2.

Холинолитические побочные эффекты чаще всего наблюдаются при применении классических трициклических антидепрессантов (амитриптилина, имипрамина, кломипрамина, доксемина, тримипрамина, нортриптилина), реже их вызывают дезипрамин и пароксетин, еще реже амоксапин, мапротилин, миансерин и тразодон и практически не вызывают бупропион и другие серотонинергические антидепрессанты (сертралин, флуоксетин, флувоксамин и циталопрам).

Среди сердечно-сосудистых побочных эффектов антидепрессантов особое внимание следует уделить нарушению сердечной проводимости (аритмия, депрессия зубца Т и т.д.). Риск их развития убывает в следующем ряду препаратов: амитриптилин, имипрамин, и особенно его гидроксильные метаболиты - кломипрамин - доксепин тразодон, мапротилин - серотонинергические (флуоксетин, циталопрам, флувоксамин и т.д.) и другие атипичные антидепрессанты (миансерин, альпразолам, бупропион, моклобемид, S-аденозилметионин и т.д.).

По данным Glassman A.H. с соавт. (1979), при лечении имипрамином 14% больных теряли равновесие и падали, вследствие снижения артериального давления, при резкой перемене положения тела. Поэтому у пожилых больных в целях профилактики травматических последствий **ортостатической гипотензии** необходимо обращать внимание на выбор антидепрессантов с минимальными гипотензивными свойствами, таких как нортриптилин (авентил), доксепин (синэксан), апонал, виллоксазин (вивалан), миансерин (леривон, миансан), пирозидол, дезипрамин (пертофран, петилил), альпразолам (ксанакс), кассадан, бупропион и флуоксетин (прозак), сертралин (золофт) и другие селективные ингибиторы пресинаптического захвата.

Другой заботой врача является способность некоторых антидепрессантов понижать **порог судорожной активности**. Риск развития пароксизмальных явлений убывает в следующем ряду препаратов: мапротилин, бупропион - тримипрамин, имипрамин, кломипрамин, флувоксамин, миансерин, дезипрамин - ингибиторы МАО, серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, тразодон) и другие препараты нового поколения.

(аминептин, тианептин, миртазапин, альпразолам и т.д.). Амитриптилин, доксепин и виллоксазин, по некоторым данным, обладают собственным противосудорожным эффектом, хотя в экспериментальных условиях также снижают порог судорожной активности.

Таким образом, спектр побочных явлений нередко является решающим моментом при индивидуальном выборе антидепрессанта, особенно при проведении длительной (профилактической) терапии, а также при лечении пожилых или соматически ослабленных больных.

Б. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Резкое расширение показаний к применению антидепрессантов (прежде всего в соматической медицине), а также стремление к многостороннему фармакологическому воздействию на сложные депрессивные синдромы с целью добиться более быстрого и глубокого эффекта при помощи умеренных доз и, следовательно, с минимальной выраженностью побочных явлений часто заставляет врачей прибегать к полипрагмазии или комбинированному применению антидепрессантов с другими психотропными или разнообразными лекарственными средствами. По данным Ю.А. Александровского с соавт. (1982), 87,5% стационарных больных с пограничными психическими расстройствами (неврозы, психопатии, реактивные психозы) получали комбинированную терапию, при этом почти у половины больных применялось сочетание антидепрессантов с транквилизаторами. При лечении аффективных психозов антидепрессанты часто сочетаются с солями лития и карбамазепином, у больных шизофренией - с нейролептиками. В общей практике применение антидепрессантов почти всегда проводится на фоне массивной соматической фармакотерапии.

Вместе с тем, комбинированная терапия нередко назначается без достаточных оснований и возможность развития серьезных эффектов лекарственных взаимодействий недоучитывается. Практический врач всегда должен помнить, что эффективность терапии при совместном применении двух или нескольких лекарственных средств может существенно меняться. Кроме того, могут появляться новые, совершенно неожиданные побочные действия.

Лекарственные взаимодействия могут наблюдаться на метаболическом уровне (фармакокинетические взаимодействия) или в точке приложения действия препаратов (фармакодинамические взаимодействия).

Первые включают изменение абсорбции, распределения, метаболизма и связывания с белками крови. При этом, как правило, происходит снижение биодоступности активного вещества. Частым вариантом такого взаимодействия среди психотропных средств является конкурентная индукция печеночных ферментов. Так, при совместном назначении трициклических антидепрессантов с барбитуратами, антиконвульсантами (особенно фенитоином и карбамазепином), бензодиазепинами, антипаркинсоническими препаратами (особенно орфенадрином), рифампицином, а также при длительной алкоголизации и курении ускоряется печеночный метаболизм (процесс гидроксирования за счет активации цитохромов Р 450). Нейролептики (как бутирофеноны, так и фенотиазины), стероидные препараты, гормональные контрацептивы, дисульфирам, хинидин, некоторые другие антиаритмические препараты, циметидин, амфетамины, соли вальпроевой кислоты, метилфенидат и флуоксетин

наоборот, способны повышать уровень трициклических антидепрессантов в крови вследствие конкурентного ингибирования микросомальных ферментов печени, особенно изоэнзима P450 II D6 (Vandel B., Allers G., 1989; Gram L.F., 1993; Ciraulo D.A. с соавт., 1994).

Активность ферментативной системы цитохромов P450 обусловлена генетическим полиморфизмом и индивидуально широко варьирует. От нее прямо зависит содержание антидепрессантов в крови, быстрота достижения равновесной концентрации и период полувыведения. У 7-8% белого населения активность этих ферментов снижена, вследствие чего они больше подвержены развитию лекарственных взаимодействий и токсических явлений при применении умеренных доз антидепрессантов.

Как трициклические, так и серотонинергические антидепрессанты, а также некоторые другие препараты метаболизируются через систему цитохромов P450 (см.табл. 1.6.3). Поэтому их совместное применение может привести к развитию серьезных побочных явлений нейротоксического характера. Наиболее часто они наблюдались при сочетании флуоксетина и пароксетина с нортриптилином, имипрамином и особенно с дезипрамином, в меньшей степени - с тразодоном и бупропионом (Van Hartem J., 1993; Baumann P., Bertschy G., 1993; Ciraulo D.A. с соавт., 1994). По-видимому, вследствие значительного снижения их метаболизма и угнетения гидроксилующей активности цитохрома P 450 период полувыведения препаратов увеличивается в 4 и более раз и значительно повышается содержание трициклических антидепрессантов в плазме крови (Crewe H.K. с соавт., 1992).

Судорожный синдром и спутанность наблюдались у нескольких больных при совместном применении флувоксамина с амитриптилином, кломипрамином, имипрамином и, реже, дезипрамином (Spina E. с соавт., 1992 и др.). Считается, что флувоксамин тормозит процессы деметилирования третичных аминов, связанные с цитохромом P450 1A2 (Hartter S. с соавт., 1992). Описаны единичные случаи взаимодействия флувоксамина с левомепромазином, метадоном и тримипрамином, а также циталопрама с тримипрамином (Baumann P., Bertschy G., 1993), левомепромазином (тизерцин) и алимемазином (терален) (Milne R.J., Goa K.L., 1991). Флувоксамин повышает также содержание в плазме крови феназона (антипирин), пропранолола (анаприлин, обзидан), бромазепама, варфарина, теофиллина и карбамазепина (Benfield P., Ward A., 1986; Fritz J. с соавт., 1991; Van Hartem J., 1993).

Хотя в некоторых особо резистентных случаях сочетание трициклических и серотонинергических антидепрессантов бывает оправданным (Nelson J.C. с соавт., 1991; Seth R. с соавт., 1992; Shader R., 1994), применять его следует с особой осторожностью, т.к. у ряда больных могут появиться судорожные явления, спутанность и

Таблица 1.6.3

Возможные лекарственные взаимодействия, связанные с угнетением различных метаболизирующих изоэнзимов цитохрома P450 печени. (Crewe H.K. с соавт., 1992; Brosen K., 1993; Gram L.F., 1993; Van Harten J., 1993; Ciraulo D.A. с соавт., 1994)

	P450IID6	P450IA2	P450IC19	P450IIIA4
Трициклические антидепрессанты:	тримипрамин амитриптилин кломипрамин дезипрамин имипрамин норттриптилин	амитриптилин кломипрамин имипрамин дезипрамин тримипрамин норттриптилин	кломипрамин имипрамин тримипрамин	
Селективные серотонинергические антидепрессанты:	флуоксетин и его метаболит, пароксетин, деземетилциталопрам (метаболит циталопрама) сертралин (in vitro) бупропион	флувоксамин	циталопрам	флуоксетин и его метаболит, нефазодон
Селективный дофаминергический антидепрессант:				
Обратимый ингибитор МАО типа А	амифламин			
Нейролептики:	тиотиксен галоперидол перфеназин флуфеназин тиоридазин левомепромазин зуклопентиксол (клопиксол) флупентиксол	клозапин левомепромазин алимемазин		
Транквилизаторы:	диазепам	бромазепам	диазепам	мидазолам триазолам альпразолам адианазолам
Барбитураты:	фенобарбитал		гексобарбитал мефобарбитал	
Антиконвульсанты:	вальпроевая кислота, карбамазепин (?)	карбамазепин		
Антиаритмические препараты:	хинидин энкаинид флекаинид мексилтин пропафенон			лидокаин пропафенон хинидин
бета-блокаторы:	буфаролол метопролол пропранолол	пропранолол	пропранолол	
блокаторы кальциевых каналов:				дилтиазем нифедипин верапамил фелодипин
Аналгетики:	кодеин декстрометорфан этилморфин	метадон феназон (антипирин) парацетамол фенацетин		
Прочие:	гунаоксан индорамина метоксифенамин пергексиллин фенформин 4-гидроамфетамин	кофеин теофиллин	прогуанил омепразол	этинилэстрадиол циклоспорин А эритромицин кортизол тамоксифен

усиление холинолитических побочных эффектов. Кроме того, иногда для коррекции расстройств сна при применении флуоксетина или пароксетина на ночь присоединяют тразодон, доксепин, тримипрамин или другие седативные антидепрессанты, что может быть также потенциально опасным.

Сильное ингибирующее влияние на цитохром P450 IID6 в экспериментах *in vitro* оказывает сертралин, хотя клинических проявлений этой активности пока не описано (Van Hartem J., 1993). Существенно меньшей силой в этом отношении обладает циталопрам, что, главным образом, связано с его деметилированным метаболитом.

Флуоксетин способен повышать содержание в плазме крови нейролептиков (галоперидол, перфеназин и др.), барбитуратов и триазолобензодиазепинов (альпразолам, адиназолам, мидазолам, триазолам), усиливая тем самым их седативные и побочные (например, экстрапирамидные) эффекты (Baumann P., Bertschy G., 1993; Lock J.D. с соавт., 1990 и др.). Флуоксетин увеличивает также содержание в плазме крови диазепама, понижая при этом концентрацию его деметилированного метаболита (Ciraulo D.A. с соавт., 1994), чем, вероятно, можно объяснить отсутствие усиления седативного эффекта. Кроме того, флуоксетин повышает уровень карбамазепина и вальпроата в плазме крови (Grimsley S.R. с соавт., 1991). Известный ингибитор печеночного метаболизма циметидин на 50% увеличивает плазменную концентрацию пароксетина (Bannister S.J. с соавт., 1989), в то время как фенобарбитал, напротив, снижает ее на 25% (Greb W.H., 1989) за счет ферментативной индукции. Пароксетин и тразодон могут увеличивать также содержание дигоксина в плазме крови (Bannister S.J. с соавт., 1989).

Кроме перечисленных взаимодействий, известно, что флуоксетин уменьшает анксиолитическое действие буспирона. Головные боли, отеки, тошнота, приливы наблюдались в отдельных случаях при применении флуоксетина с блокаторами кальциевых каналов (верапамил, нифедипин). Важно учитывать, что угнетающая активность антидепрессантов на цитохром P450 резко возрастает при увеличении дозы препаратов. Поэтому при их сочетании с лекарственными средствами из зоны риска (см. табл. 1.6.3) дозу не следует поднимать выше среднего уровня. Это же правило нужно неукоснительно соблюдать у больных с нарушениями печеночной функции, в том числе у пожилых лиц.

Среди других фармакокинетических взаимодействий отмечено, что антидепрессанты с сильным холинолитическим действием препятствуют всасыванию леводопы и фенилбутазона. Имипрамин, нортриптилин, тразодон и некоторые другие препараты угнетают метаболизм и могут увеличивать плазменный уровень фенитоина, бета-блокаторов и некоторых других антиаритмических средств (см. табл. 1.6.3).

Фармакодинамические взаимодействия вызваны, в основном, разнонаправленностью или однонаправленностью действия психотропных препаратов в отношении той или иной нейромедиаторной системы, что определяет потенцирование или нивелирование определенных клинических эффектов.

Некоторые наиболее распространенные фармакодинамические лекарственные взаимодействия антидепрессантов отражены в таблице 1.1.3. Они связаны в основном с действием на различные виды центральных и периферических рецепторов. Силу блокирующего влияния на них отдельных препаратов и, следовательно, вероятность возникновения того или иного лекарственного взаимодействия можно оценить по таблице 1.1.2.

Трициклические антидепрессанты могут усиливать действие опиатных анальгетиков, антиаритмических средств и непрямых антикоагулянтов. Совместное применение их с антигистаминными и антипаркинсоническими препаратами может вызвать сильную седацию и усилить холинолитические побочные эффекты (задержка мочи, спутанность и т.д.). Гипотензивный эффект препаратов гуанетидинового ряда (октадин, изобарин) снижается при применении норадренергических антидепрессантов. Наиболее слабым в этом отношении влиянием обладают доксепин, миансерин, тримипрамин, а также новые серотонинергические и дофаминергические (бупропион) антидепрессанты. Тримипрамин, доксепин, амитриптилин, имипрамин, тразодон и миансерин снижают гипотензивное действие клонидина (клофелин), метилдофа (допегит), гуанабенза (витензин) и гуанфацина (тенекс). Амитриптилин, доксепин, тримипрамин, тразодон могут значительно потенцировать антигипертензивное действие альфа-1-адреноблокаторов (празозина и теразозина), вызвать резкое понижение артериального давления и усилить явления ортостатической гипотензии. Прессорные эффекты прямых симпатомиметиков усиливаются антидепрессантами, поэтому следует избегать их совместного внутривенного применения. Прессорные эффекты непрямых симпатомиметиков (эфедрин, тирамин и др.), напротив, блокируются антидепрессантами трициклического и тетрациклического строения. При сочетании доксепина, нортриптилина и других антидепрессантов с препаратами сульфаномиочевины (бутамид, букарбан) возможно усиление их гипогликемических эффектов (Gram L.F. 1993; Ciraulo D.A. с соавт., 1994).

Наибольшее число серьезных побочных эффектов вследствие лекарственных взаимодействий связано с необратимыми ингибиторами МАО. При их сочетании с препаратами, обладающими симпатомиметическими свойствами (адреналин, мезатон, фентоламин, эфедрин, фенамин, изадрин, резерпин, нафтизин, лобелин, цититон, бемегрид и т.д.), а также с трициклическими антидепрессантами возможно развитие гипертонического криза, острого повышения

внутриглазного давления, сердечной аритмии, стенокардии, церебрально-сосудистых нарушений, судорожного синдрома, гиперпирексии, нейротоксических реакций. Описаны летальные исходы. Поэтому эти препараты можно назначать не ранее, чем через 2 недели после отмены необратимых ингибиторов МАО, когда восстанавливается активность фермента. При лечении гипертонических кризов, вызванных подобной лекарственной или пищевой (тираминовой) несовместимостью, используют препараты адреноблокирующего действия (1 мл 0,5% раствора фентоламина внутримышечно или внутривенно; 2-3 мл 1% или 1,5% раствора пирроксана внутримышечно; 1-2 мл 1-2% раствора тропafenа подкожно или внутримышечно) или ганглиоблокирующие средства (0,5-1 мл 1% раствора димеколина внутримышечно; 0,5-1 мл 5% раствора пентамина внутримышечно).

В редких случаях тяжелые побочные явления (центральный серотониновый синдром - описание см. выше) могут возникать при применении необратимых ингибиторов МАО с серотонинергическими антидепрессантами, триптофаном и фенфлураминам, вследствие гиперстимуляции серотониновых рецепторов. Поэтому совместного или последовательного применения этих препаратов следует избегать или проводить с крайней осторожностью. Обычно между курсами делают перерыв, равный пяти периодам полувыведения антидепрессанта (или его активного метаболита) из плазмы крови (см. табл. 1.3) (Marley E., Worniak K.M., 1983; Ciraulo D.A. с соавт., 1994 и др.).

Одновременное применение необратимых ингибиторов МАО с нейролептиками может привести к усилению экстрапирамидных расстройств, развитию судорожного синдрома и делирия. Сочетание с дофаминстимуляторами (например, метилдофой) может вызвать развитие психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики. Ингибиторы МАО усиливают гипотензивное действие клонидина (клофелин), октадина и метилдофы. Кроме того, ингибиторы МАО несовместимы со средствами общего наркоза (например, фторотаном), барбитуратами, наркотическими анальгетиками, алкоголем, так как усиливается их токсическое действие. Ингибиторы МАО потенцируют гипогликемические эффекты инсулина и сульфаниламидных препаратов. Выраженная гипертермия с летальным исходом может развиться при сочетании необратимых ингибиторов МАО с опиатными препаратами - меперидином (петидин) или декстрометорфаном. При сочетании с буспироном, были замечены случаи повышения артериального давления. Следует избегать совместного применения ингибиторов МАО с препаратами женьшеня из-за развития явлений гиперстимуляции нервной системы (Ciraulo D.A. с соавт., 1994 и др.).

Нужно отметить, что при лечении ниламидом (нуредол), единственным доступным у нас необратимым ингибитором МАО, в сравнении с другими препаратами реакции несовместимости наблюдаются наиболее редко.

При применении современных обратимых ингибиторов МАО типа А (моклобемид, пиразидол, тетриндол, бефол, брофаромид, толоксатон) эти побочные эффекты и лекарственные взаимодействия практически не встречаются. Циметидин (тагамет) способен увеличивать период полувыведения моклобемида и других обратимых ингибиторов МАО. При применении высоких доз симпатомиметических аминов (особенно эфедрина) моклобемид может усиливать их клинические (прессорные) эффекты. Вместе с тем, влияние обратимых ингибиторов МАО типа А на ферментативную систему цитохромов Р450 остается неясным. Во всяком случае каких-либо серьезных побочных эффектов при их сочетании с трициклическими или серотонинергическими антидепрессантами обнаружено не было (Dip-gemanse J., 1993; Hall A.S., 1993). Несмотря на это, такие потенциально опасные комбинации, по-видимому, следует применять с осторожностью.

Более детальное изложение некоторых частных побочных эффектов и взаимодействий антидепрессантов приводится при описании отдельных препаратов, а также было представлено нами ранее в виде единой таблицы, удобной для практического использования (Мосолов С.Н., 1992).

В целом, индивидуальный выбор антидепрессанта должен прямо зависеть от профиля его вероятных побочных эффектов и соматического состояния больного, а также возможных лекарственных взаимодействий с сопутствующей терапией.

ЧАСТЬ

II

СОВРЕМЕННЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

(Клинико-

**фармакологические
особенности действия**

и методика

**применения отдельных
препаратов)**

БЛОКАТОРЫ ПРЕСИНАПТИЧЕСКОГО ЗАХВАТА

К блокаторам пресинаптического захвата относятся средства, препятствующие обратному захвату (реаптейку) пресинаптической мембраной основных моноаминовых нейромедиаторов (норадреналина, серотонина и дофамина), вследствие чего повышается их свободное содержание в синаптической щели и длительность воздействия на соответствующие рецепторы постсинаптической мембраны. Считается, что этот механизм является главным звеном в развитии тимоаналептического эффекта большинства антидепрессантов (см. главу 1.1). При этом избирательность и сила блокирующего влияния на реаптейк нейромедиаторов у отдельных препаратов существенно различаются (см. табл. 1.1.1 и табл. 1.1.2).

В соответствии с приведенной ранее фармакодинамической классификацией антидепрессантов (см. табл. 1.2) можно выделить препараты, блокирующие преимущественно обратный захват норадреналина, серотонина или дофамина, а также смешанного типа (т.е. широкого спектра биохимического действия) в формировании клинического эффекта которых принимает участие ингибирующее влияние на реаптейк как норадреналина, так и серотонина. Дело не только в том, что центральные норадренергическая и серотонинергическая системы тесно связаны между собой, но и в том, что большинство трициклических антидепрессантов не отличаются селективностью и блокируют почти в равной степени сильно пресинаптический захват норадреналина и серотонина (см. табл. 1.1.1). Кроме того, в механизме их действия большую роль играет норадренергический эффект их метаболитов (например, дезипрамина у имипрамина или нортриптилина у амитриптилина). Поэтому мы сочли возможным рассматривать их единым образом в одной главе. В нее также вошли вс

клинически верифицированные антидепрессанты с поливалентным или недостаточно известным механизмом действия, результатом которого является стимулирование норадренергической нейротрансмиссии (в таблице 1.2 они помечены звездочкой).

Несмотря на некоторую условность такого деления в связи с очевидностью того факта, что все моноаминовые нейросистемы тесно взаимодействуют между собой, мы считаем его достаточно оправданным не только с биохимической, но и с клинической точки зрения, т.к. эти группы антидепрессантов имеют несколько существенных отличий как в спектре психотропной активности и, следовательно, в клинических показаниях, так и в профиле побочных эффектов. Внутри глав последовательность изложения отдельных препаратов традиционно определяется особенностями их химической структуры.

НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ И АНТИДЕПРЕССАНТЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА БИОХИМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

А. ПРЕПАРАТЫ ТРИЦИКЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Имипрамин (имизин, мелипрамин, тофранил, депсонил, прилойган, депринол, эупрамин, динаприн, сульприкс) - производное иминодобензила (добензоазепин) исторически является первым клинически изученным антидепрессантом (Kuhn R., 1957) и по-прежнему одним из самых широко используемых в настоящее время. В большей степени препарат блокирует обратный захват норадреналина, чем серотонина, хотя по силе этого воздействия уступает многим другим тимоаналептическим средствам, включая мапротилин, дезипрамин, амоксапин, доксепин (см. табл. 1.1.1). Кроме этого, имипрамин обладает выраженными холинолитическими и адренолитическими свойствами, в особенности в отношении блокирующего действия на альфа-1-адренорецепторы (см. табл. 1.1.2), и умеренным антигистаминным эффектом.

При приеме внутрь препарат быстро всасывается и распределяется в тканях организма, легко проникая через гемато-энцефалический барьер. Избирательно накапливается в головном мозге, почках и печени. Пик концентрации в плазме крови достигается через 1-2 часа после приема таблеток и через 30-60 мин. при внутримышечном введении. Большая часть имипрамина связывается с белками крови. В формировании клинического действия важную роль играет также сильный норадренергический и другие эффекты его активного метаболита - дезметилимипрамина (дезипрамин). Соотношение между ним и свободным имипрамином в плазме крови составляет примерно 1/10. В течение суток 40% препарата выделяется с мочой в виде неактивных метаболитов, 1-2% - в неизменном виде и около 20% выводится с желчью. Период полувыведения варьирует от 9 до 28 часов, у больных хроническим алкоголизмом - 11 часов. Терапевтическая концентрация в крови составляет от 0,05 до 0,16 мг/л.

В спектре психотропной активности преобладает стимулирующий, активирующий компонент, который, однако, уступает ведущую роль основному тимоаналептическому влиянию, что ставит препарат, наряду с кломипрамином (анафранил) и амитриптилином, в разряд наиболее мощных, "больших" антидепрессантов. Клинический эффект имипрамина выражается прежде всего в выравнивании патологически сниженного настроения, уменьшении тягостных переживаний тоски, апатии, ангедонии, безнадежности. В процессе терапии происходит улучшение сна, повышение активности, работоспособности, нормализуется сфера влечений (повышается аппетит и половое влечение), возрождается интерес к жизни (детям, семейным заботам, окружающим людям и т.д.), появляется желание почитать, посмотреть телевизор и т.д.

Основное действие имипрамина адресуется прежде всего к депрессивным синдромам, протекающим с максимальной выраженностью витально измененного аффекта (болезненной тоской) и заторможенностью, т.е. наиболее близким к классической эндогенной депрессии в рамках маниакально-депрессивного психоза (Klein D.E., Davis J.M., 1969; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Смулевич А.Б. с соавт., 1974 и др.). Среди клинических предикторов эффективности были выявлены типичные циркадно-витальные проявления депрессии, ранние пробуждения и анорексия со снижением веса тела (Bielski R.J., Friedel R.O., 1976).

Антидепрессивные свойства препарата выявляются и при депрессиях других нозологических форм, в том числе и при шизофрении, но чем чище депрессия, чем меньше в ней атипичных проявлений, тем выше эффект имипрамина. При этом важна не столько интенсивность депрессии, сколько ее клиническая характеристика, синдромальные особенности. В наибольшей степени имипрамин показан при заторможенных формах депрессии. Если депрессия сопровождается тревогой или галлюцинаторно-бредовой симптоматикой при шизофрении, может происходить усиление ажитации или обострение бреда и галлюцинаций, иногда даже с усложнением структуры синдрома и появлением признаков прогрессирования болезни. У таких больных имипрамин должен сочетаться с различными нейролептиками. В то же время депрессивные бредовые идеи (самообвинения, самоуничужения, вины, греховности, осуждения и т.д.), т.е. тесно связанные с доминирующим аффектом, напротив, хорошо поддаются редукции. Это же касается некоторых случаев депрессивной ажитации, особенно при применении внутривенных капельных вливаний. Показана также эффективность имипрамина при различных депрессиях в рамках других нозологических форм, а также при обсессивно-фобических расстройствах, реакциях паники, агорафобии, энурезе, невралгиях и других болевых синдромах (Klein D.F., Davis J.M., 1969; Charney D.S. с соавт., 1986; Norman T.R., Burrows G.D., 1987 и др).

Стимулирующие свойства имипрамина могут быть использованы для фармакотерапевтической коррекции апато-анергических и асте-но-динамических состояний в рамках различных заболеваний, в том числе при стертых, матовых депрессиях при простой форме шизофрении (Нисс А.И., 1976) и при нейролептических депрессиях, хотя в этих случаях препарат уступает ингибиторам MAO и средствам с дофаминстимулирующим действием.

Имипрамин назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно капельно обычно в утренние и дневные часы. Лечение следует начинать с дозы 50-75 мг/сут с последующим ежедневным повышением ее на 25-50 мг. Оптимальная терапевтическая доза составляет в среднем 200-250 мг/сут или 3,5 мг/кг/сут, но может быть повышена в резистентных случаях до 300-400 мг/сут. Дозу обычно распределяют на два приема: одна дается сразу после пробуждения, а вторая - до 18 часов, т.к. препарат у некоторых больных может вызывать нарушение засыпания.

В более тяжелых или резистентных случаях лечение сразу следует начинать с внутримышечных инъекций или даже с внутривенного капельного введения с ежедневным наращиванием дозы на 25-50 мг под контролем за соматическим состоянием (измерение кровяного давления) до 150-200 мг/сут. Внутривенные капельные инфузии осуществляют медленно в течение 1,5-3 часов. Начальная доза составляет 25-50 мг, ее обычно разводят в 250-300 мг физиологического раствора или 5% раствора глюкозы. Вливание лучше проводить однократно утром, т.е. в момент наиболее тяжелых витальных переживаний, и желательно в стационарных условиях. Во избежание развития ортостатического коллапса больной должен лежать еще в течение 1 часа после окончания инфузии, т.к. возможно развитие отставленного коллапса.

Общим правилом у таких больных является интенсивная терапия - чем глубже депрессия, тем дольше должно быть лечение, больше исходные дозы и выше темп их наращивания. Следует помнить, что в отличие от перорального и внутримышечного введения внутривенные капельные вливания, как правило, не оказывают стимулирующего эффекта, напротив, уже в процессе процедуры и сразу после нее часто развиваются явления седации, больных клонит в сон. После достижения клинического эффекта, который обычно наступает через 7-10 ежедневных капельных вливаний, дозу начинают постепенно снижать, ежедневно заменяя 1 ампулу (25 мг) препарата на две таблетки (50 мг). Для лечения энуреза у детей доза составляет 12,50 мг и назначается однократно на ночь.

Тимоаналептический эффект имипрамина обычно проявляется в первые 7-10 дней лечения, психомоторная активация наступает чуть позже. При этом ранняя положительная реакция на препарат - улучшение аппетита, появление интереса к окружающей жизни

нормализация сна (пробуждение наступает в более позднее время), некоторое уменьшение ангедонии и тоски к вечеру - свидетельствует о благоприятном курсовом эффекте. Через 1-2 недели терапии происходит активация психомоторной сферы, уменьшение выраженности апато-анергической и астенической симптоматики. При этом у некоторых больных могут появиться непоседливость, раздражительность, нарушения засыпания и другие признаки ажитации. Воздействие на собственно тимический компонент депрессии обычно несколько отставлено во времени, что существенно увеличивает риск развития суицида в этот период.

После получения отчетливого и стойкого антидепрессивного эффекта лечение продолжается теми же дозами на протяжении 2-3 недель, после чего делают осторожную попытку постепенно снизить дозу под контролем за состоянием больного. Как правило, уменьшение депрессии еще не является признаком окончания фазы и в случае возобновления депрессивной симптоматики при снижении дозы необходимо вернуться к прежнему уровню доз. Полную отмену препарата производят крайне постепенно, обычно через 4-6 месяцев после достижения клинического эффекта. Если в течение 3-4 недель применения высоких доз имипрамина заметного улучшения не наступает, то дальнейшая терапия им нецелесообразна.

Как у других психотропных средств, применение имипрамина может сопровождаться феноменом адаптации, когда препарат оказывается весьма эффективным при лечении первых депрессивных приступов, а в дальнейшем его эффективность уменьшается. В этих случаях следует либо применять большие дозы и использовать парентеральный способ введения, либо переходить к лечению антидепрессантами другой химической структуры.

При необходимости имипрамин можно комбинировать с нейролептиками или транквилизаторами (больные шизофренией, инволюционной меланхолией и другими ажитированными формами депрессий). Для лечения таких больных за рубежом разработан комбинированный препарат имипрамина с диазепамом (празеп). Нужно, однако, иметь в виду, что при длительном сочетанном применении нейролептики способны повышать, а бензодиазепины снижать уровень препарата в плазме крови. Как и все другие трициклические антидепрессанты, нельзя назначать препарат с ингибиторами МАО (кроме особых случаев терапевтической резистентности при тщательном контроле за состоянием больных), так как могут развиваться гипертонический криз, нарушения мозгового кровообращения и сердечной деятельности.

Побочные эффекты и осложнения обуславливаются, главным образом, достаточно сильными холинолитическими, адренолитическими и антигистаминными свойствами препарата. В клинике это чаще всего обнаруживается в виде головных болей, головокружений,

нарушения аккомодации зрения, жажды, сухости во рту, тремора, бессонницы, зуда, парестезиях, гипергидрозе, дизартрии, задержке мочеиспускания, которые свидетельствуют либо о передозировке, либо о повышенной индивидуальной чувствительности. Реже встречаются диспептические нарушения, чувство онемения конечностей, коллаптоидные состояния и шум в ушах. Большинство этих нарушений обнаруживается в начале терапии, не требует отмены лечения и проходит при снижении дозы. При применении высоких доз у больных с индивидуальной непереносимостью и у стариков могут возникать делириозные эпизоды, а также состояния спуганности, гипоманиакальные и маниакальные картины. В этих случаях необходимо прекращение терапии имипрамином и назначение соответствующего лечения. У больных с вегетативно-сосудистыми и сердечно-сосудистыми нарушениями препарат может вызывать лабильность пульса, тахикардию, экстрасистолию, колебания артериального давления, нарушения ритма, замедление атриовентрикулярной и интравентрикулярной проводимости вплоть до блокады. Эти свойства обычно проявляются при использовании высоких доз или при парентеральном введении, так как препарат не разрушается в печени. Небольшие дозы, напротив, обладают хинидиноподобным антиаритмическим действием (Райский В.А., 1988). Имеются данные о подавлении имипрамином агрегации тромбоцитов, с другой стороны, описаны случаи флеботромбозов.

Противопоказаниями к терапии являются предшествующий курс терапии необратимыми ингибиторами МАО (необходим перерыв в 2 недели), гиперчувствительность (аллергические реакции) на препараты трициклической структуры, острая фаза инфаркта миокарда и повышенная судорожная готовность. Применения препарата следует также избегать при острых заболеваниях печени и почек, нарушениях сердечной проводимости, декомпенсации сердечно-сосудистой деятельности, закрытоугольной глаукоме, атонии мочевого пузыря, аденоме предстательной железы, активной форме туберкулеза, сахарном диабете, гиперфункции щитовидной железы, гипертонической болезни III стадии, заболеваниях крови, обострениях язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также в первом триместре беременности и в период лактации.

Поскольку депрессия часто сопровождается различными соматическими заболеваниями, в свою очередь осложняя их течение, вопрос о назначении имипрамина в каждом случае должен решаться индивидуально после консультации с терапевтом.

Амитриптилин (элавил, амизол, аминеурин, лароксил, дамилел, эндеп, адеприл, триптизол, саротен, теперин, эливел и др.) - производное дегидробензоциклогептена обладает практически таким же, как имипрамин соотношением влияния на реалтейк норадреналина

и серотонина, по сравнению с остальными антидепрессантами активно блокируя обратный захват обоих нейромедиаторов (см. табл. 1.1.2), но в 3 раза сильнее норадреналина (см. табл. 1.1.1). Однако, в отношении рецепторной блокады препарат занимает лидирующее положение по холинолитической и адренолитической активности (преимущественно блокирует альфа-1-адренорецепторы), а также выраженными антигистаминными свойствами (см. табл. 1.1.2).

Фармакокинетика амитриптилина похожа на таковую у имипрамина. Биодоступность препарата при приеме внутрь составляет около 50%. Пик концентрации в плазме крови наступает через 1-2 часа после приема препарата, 90% его связывается с белками крови. В формировании клинического эффекта амитриптилина большую роль играет также его активный метаболит - нортриптилин. Препарат выводится большей частью через почки в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения амитриптилина из плазмы крови колеблется от 9 до 25 часов (в среднем 22 часа), а для его основного метаболита составляет 36 часов.

Психотропное действие амитриптилина характеризуется сочетанием мощного тимоаналептического (не уступающего имипрамину) и седативного эффектов, что определяет главную особенность его спектра и преимущественное применение при тревожных депрессиях (см. рис. 1.4.2). Основное действие адресуется к глубокому, психотическому уровню депрессий и прежде всего эндогенным депрессиям. При этом амитриптилин одновременно воздействует как на психомоторную тревогу, ажитацию, страх, так и на основную (ядерную) депрессивную симптоматику (пониженное настроение, тоску, ангедонию, чувство безнадежности, подавленности, депрессивные бредовые идеи) (Klein D.F., Davis J.M., 1969; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Смугевич А.Б. с соавт., 1974 и др.). При заторможенных формах депрессий эффект терапии также проявляется достаточно отчетливо, хотя развивается более медленно и бывает недостаточным вследствие остаточных явлений сонливости, недостатка инициативы и т.д. Среди клинических предикторов эффективности препарата особо выделяют тревогу, психомоторное возбуждение, анорексию и интра-сомническую бессонницу (Bielski R.J., Fridel R.O., 1976; Persad E., Rakoff V., 1987 и др.).

Амитриптилин обладает собственным седативным действием (заторможенность и некоторая сонливость днем, гипнотический эффект), которое можно наблюдать при тревожных состояниях сложного генеза, где тревога имеет самостоятельное значение. Седативный эффект развивается уже в первые дни приема и практически не зависит от применяемой дозы, хотя и несколько истощается по мере адаптации к препарату. Амитриптилин особенно показан при сложных депрессивно-параноидных синдромах в рамках шизофрении, поскольку, в отличие от имипрамина и других антидепрессантов-

стимуляторов, при его приеме обычно не происходит обострения бреда, галлюцинаций и другой продуктивной симптоматики. Более того, в тех случаях, где ведущая роль принадлежит депрессивному аффекту, воздействие амитриптилина может последовательно приводить в обратному развитию и параноидной части синдрома (галлюцинаторно-бредовой симптоматики, связанной с чувством вины).

Кроме того, быстро отсекая психотическую тревогу, а вслед за ней прицельно воздействуя на другие базисные проявления гипотимии (тоску, угнетенное самоощущение, ангедонию, апатию и т.д.), препарат расчленяет, "разрыхляет" синдром, позволяя тем самым более полно проявиться антипсихотическому действию нейролептиков. Эффект изолированного применения нейролептиков при этих состояниях часто оказывается недостаточным, т.к., несмотря на редукцию бредового компонента статуса, депрессивная симптоматика остается интактной и приводит к затягиванию приступа, а иногда и "питает" резидуальные бредовые переживания. Комбинированное применение нейролептиков с амитриптилином оправдано и при других депрессивных и депрессивно-бредовых состояниях у больных с менее благоприятными типами течения шизофрении, в том числе при простой (Нисс А.И., 1976) и ядерной (Соболев Е.С., 1976) формах. При этом обострение продуктивной симптоматики, как правило, не наступает.

В связи с увеличением в последнее время числа атипичных депрессий роль амитриптилина в комплексном лечении этого заболевания особенно высока. Препарат показан при депрессивных и тревожных состояниях в рамках других нозологических форм, в том числе при инволюционной меланхолии (Громова В.В., 1976). Имеются данные об эффективности амитриптилина у больных с обсессивно-фобическими расстройствами, нервной анорексией, энурезом и различными болевыми синдромами, например, при диабетической невропатии (Klein D.F., Davis J.M., 1969; Ananth J. с соавт., 1981; Norman T.R., Burrows G.D., 1987; Carrasso R.L., 1976).

В отличие от имипрамина амитриптилин можно назначать в вечерние часы, поскольку он обладает гипнотическим эффектом и достаточно быстро нормализует диссомнические депрессивные нарушения. В остальном методика проведения терапии такая же, как у имипрамина - начальная суточная доза составляет 25-50 мг, ее постепенно увеличивают на 25-50 мг/сут, достигая в течение недели средней терапевтической дозы в 150-200 мг/сут. При тяжелых депрессиях, резистентных к терапии, дозу постепенно увеличивают до 300-400 мг/сут. В этих случаях целесообразно также внутримышечное или внутривенное капельное введение препарата в дозе 150-200 мг/сут (начальная доза составляет 25-50 мг/сут., при хорошей переносимости дозу ежедневно увеличивают на 25-50 мг), при этом седативное действие развивается быстрее и выражено больше

Внутривенные медленные капельные вливания (60 капель в минуту) нужно проводить в стационаре под контролем артериального давления. После окончания вливания больной должен находиться в горизонтальном положении еще в течение часа, чтобы избежать явлений отставленной ортостатической гипотензии. Клинический эффект обычно развивается через 2-3 недели лечения, при этом в первую очередь (уже через неделю терапии) редуцируются психомоторная ажитация, бессонница, эмоциональная насыщенность переживаний, снижается уровень тревожных переживаний, а затем происходит ослабление собственно депрессивных проявлений (ангедонии, тоски, сомато-вегетативных нарушений). У некоторых больных с явлениями депрессивной деперсонализации тоскливые переживания в начале терапии могут временно усиливаться. При достижении отчетливого антидепрессивного эффекта дозы препарата постепенно снижают с соблюдением правил, указанных в отношении имипрамина.

Побочные эффекты амитриптилина определяются, главным образом, его высокой холинолитической (сухость слизистой оболочки рта, головокружение, тремор, задержка мочи, нарушения аккомодации зрения, потливость, тахикардия, атонические запоры, спутанность, делириозная симптоматика, нарушения памяти) и антигистаминной (седативные эффекты, сонливость) активностью. Обычно эти симптомы возникают при дозах выше 100-150 мг/сут и у лиц пожилого возраста, что связано с замедлением почти на 50% метаболизма препарата. Реже наблюдаются нарушения половой сферы (ретроградная эякуляция, импотенция, аноргазмия и др.), аллергические реакции, гипотензия и кардиотоксическое действие (нарушение сердечной проводимости), которое, по мнению ряда авторов, выражено больше, чем у имипрамина. Побочные эффекты встречаются реже при применении ретардированных форм препарата, которые назначаются 1 раз в сутки.

Противопоказания и лекарственные взаимодействия с другими психотропными препаратами те же, что и при лечении имипрамином. Учитывая сильное антигистаминное действие амитриптилина, нужно иметь в виду его способность потенцировать седативный и гипнотический эффекты нейролептиков, бензодиазепинов, барбитуратов и алкоголя. Не рекомендуется назначать препарат детям младше двух лет.

Определенное распространение получили комбинированные формы амитриптилина с транквилизатором хлордиазепоксидом (лимбитрол, амиксид) и с нейролептиком перфеназином (этрафон), применяемые для усиления эффективности лечения ажитированных депрессий или депрессивных состояний в рамках шизофрении.

Кломипрамин (хлоримипрамин, анафранил, клофранил, гидифен и др.) близок по химической структуре к имипрамину и отличается от

него наличием атома хлора в боковом кольце. Кломипрамин блокирует почти в равной степени сильно как реаптейк норадреналина, так и серотонина (по некоторым данным, в большей степени серотонина - см. табл. 1.1.1) и, самое главное, существенно превосходит в этом отношении как амитриптилин и имипрамин, так и некоторые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин и тразодон). Блокада нейронального захвата норадреналина происходит, главным образом, за счет основного активного метаболита - дезметилкломипрамина. Поэтому внутривенное введение препарата, по-видимому, оказывает преимущественно серотонинергический эффект. По своей холинолитической, антигистаминной и адренолитической активности препарат похож на имипрамин (см. табл. 1.1.2), т.е. обладает выраженными антихолинергическими и адренолитическими свойствами, в особенности в отношении блокады альфа-1-адренорецепторов, и умеренными антигистаминными свойствами.

Фармакокинетика кломипрамина, как и большинства других трициклических антидепрессантов, характеризуется тем, что при приеме внутрь он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и благодаря липофильным свойствам быстро распределяется по всем тканям организма. Максимальная концентрация кломипрамина в плазме после приема образуется через 4 часа, а его метаболита дезметилкломипрамина - через 4-24 часа. 90% препарата связывается белками плазмы крови. Период полувыведения препарата у здоровых лиц составляет от 20 до 26 часов. При депрессиях он удлиняется до 35 часов. Период полураспада его основного деметилированного метаболита - около 35 часов. Это позволяет назначать кломипрамин 1-2 раза в сутки. При приеме препарата в суточной дозе 75 мг (по 25 мг три раза в день или 75 мг в вечернее время) устойчивый плазменный уровень (равновесная концентрация) препарата достигается через 7 дней лечения. Это обеспечивает равновесие между концентрацией кломипрамина в плазме и концентрацией в органах и тканях. Большая часть препарата выводится через почки в виде неактивных метаболитов. Порог концентрации в плазме крови для достижения удовлетворительного антидепрессивного эффекта составляет 160-200 нг/мл (Faravelli С. с соавт., 1984).

Кломипрамин, на наш взгляд, на сегодня является наиболее мощным из имеющихся тимоаналептических средств (см. рис. 1.4.2) с преимущественным воздействием на собственно тимический компонент депрессии и, наряду с амитриптилином и имипрамином, составляет триаду эталонных, наиболее давно применяющихся и хорошо изученных, классических трициклических антидепрессантов, адресующих свое действие преимущественно к психотическому уровню депрессии, т.е. депрессиям эндогенного круга с напряженным аффектом, яркими витальными переживаниями и отчетливыми

циркадными проявлениями (ранние пробуждения, характерный суточный ритм симптоматики, типичные соматовегетативные симптомы и т.д.). В таких случаях эффективность препарата достигает 80% и он превосходит многие современные антидепрессанты, в том числе селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (Delay P. с соавт., 1966; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Калинин В.В., 1992; Besh P., 1993 и др.).

В отличие от имипрамина и амитриптилина кломипрамин обладает более широким спектром действия и у различных больных может проявлять как стимулирующие, так и отчетливые седативные свойства. Препарат высокоэффективен при заторможенных и при ажитированных формах депрессии (особенно при внутривенном капельном введении). Однако, по сравнению с имипрамином стимулирующее действие препарата выражено слабее, так же как и седативные свойства - по сравнению с амитриптилином. Подобно имипрамину кломипрамин способен в некоторых случаях обострять продуктивную симптоматику у больных шизофренией. В то же время при чрезвычайно тяжелых, затяжных психотических депрессиях в рамках МДП, резистентных к имипрамину и другим антидепрессантам препарат часто оказывает быстрый тимоаналептический эффект и при этом редко развиваются страх, тревога или инверсия аффекта, которые встречаются при применении имипрамина или ингибиторов МАО. Верифицированных клинических предикторов действия кломипрамина не обнаружено, однако считается, что он оказывает лучший эффект при депрессивных состояниях, характеризующихся заторможенностью и тревогой, чем при состояниях, сопровождающихся возбуждением и ипохондрической симптоматикой (Gastpar G., 1988).

Наиболее эффективен кломипрамин при типичных, классических депрессиях, имеющих в своей структуре депрессивную триаду, или при так называемой простой (гипотимической) или меланхолической депрессии с преобладанием тоскливого аффекта, выраженным витальным компонентом, идеями самоуничтожения и малоценности, суточными колебаниями настроения (ухудшение в утренние часы) и другими "соматическими" симптомами (расстройство сна с ранними пробуждениями, анорексия со снижением веса тела, запоры, тахикардия, мидриаз и т.д.). Именно в этих случаях при приеме кломипрамина наблюдается уменьшение чувства витальной тоски, безысходности, повышение настроения, оживление моторики. Несколько позднее наступает повышение побуждений и оживление идеаторной сферы.

Методика применения кломипрамина и темп наращивания доз мало чем отличаются от имипрамина и амитриптилина, хотя по скорости наступления тимоаналептического эффекта (первая неделя лечения) он их несколько превосходит. Дозы препарата при простых

депрессиях могут варьировать в широком диапазоне от 25-75 до 200-250 мг/сут, что зависит как от выраженности исходного депрессивного состояния, так и от степени податливости депрессии на препарат и легкости возникновения побочных эффектов. Тяжелые депрессии с выраженным аффектом тоски, персистирующими идеями самоуничтожения и самообвинения обычно требуют назначения более высоких доз препарата (в среднем до 250-300 мг/сут, реже до 350-400 мг/сут) в короткие сроки. При этом следует всегда иметь в виду, что кломипрамин, являясь типичным представителем группы антидепрессантов трициклического строения, собственно тимоаналептический эффект оказывает не ранее 10-14-го дня с момента начала его применения. Поэтому у больных с выраженной суицидальной готовностью в течение всего этого времени сохраняется высокий риск самоубийства.

Несколько ускоряет наступление эффекта парентеральное введение препарата (внутримышечное или внутривенное капельное), при этом суточная доза, как правило, не превышает 100-150 мг. Кломипрамин был первым антидепрессантом, на котором отработывалась методика внутривенных капельных инфузий (Sigwald J., Raymond and C., 1966). Уже при проведении первых капельных вливаний при дозе 25-50 мг отмечается отчетливое анксиолитическое действие: появляется чувство успокоения, снижается эмоциональное напряжение, некоторые больные ощущают выраженную сонливость, поэтому инфузии иногда проводят перед сном. Тимоаналептический эффект развивается к 4-5 дню лечения. Обычно проводят 5-15 ежедневных капельных вливаний. Их число и доза определяются устойчивостью депрессивной симптоматики и переносимостью препарата. Первую инфузию (капельницу с 250-300 мл изотонического раствора или 5% раствора глюкозы) делают в дозе 25 мг (темп введения должен быть медленным - 60 капель в минуту). В процедуре занимает 1,5-2 часа. Затем каждый день добавляют капельницу 1 ампулу (25 мг) и доводят дозу до 150 мг/сут. После улучшения состояния постепенно переходят к приему внутрь в суточной дозе, в 1,5-2 раза превышающей парентеральную.

Такая методика позволяет практически полностью исключить развитие тяжелых побочных явлений. Наиболее серьезным из них является ортостатическая гипотензия. Чтобы ее избежать, больной в течение инфузии и около часа после нее должен находиться в горизонтальном положении. В редких случаях может развиваться тромбоз кубитальных вен вследствие местнораздражающего действия.

Эффект кломипрамина тем выше, чем более типичной является структура депрессии, чем более выражены ангедония, витальный переживания и другие признаки меланхолической депрессии. При привнесении атипичности в клиническую картину, в том числе симптоматики иных психопатологических регистров, эффективно

препарата снижается. Однако, клинический опыт показывает, что в некоторых случаях с помощью кломипрамина удается добиться результата там, где имипрамин и амитриптилин оказались неэффективными. Это, по-видимому, связано с более широким спектром психотропного действия кломипрамина.

Наряду с собственно тимоаналептическим действием, препарат обладает и выраженным противотревожным эффектом, что отличает его от имипрамина и приближает к амитриптилину, хотя по анксиолитическому компоненту он несколько уступает последнему. Считается, что под действием кломипрамина редуцируется тревога, патогенетически связанная с депрессией, входящая в единый тревожно-депрессивный или тоскливо-тревожный комплекс.

Исследования последних лет убедительно показали правомерность выделения самостоятельной группы тревожных расстройств с преобладающим аффектом тревоги. Вместе с тем, повседневный клинический опыт свидетельствует о том, что имеется группа аффективных состояний, в структуре которых как тоска, так и тревога имеют примерно равный удельный вес. При этом часто невозможно установить, какой именно аффект появляется в первую очередь, а какой - на более поздних этапах. Больные сами отмечают либо равное участие как тоски, так и тревоги, либо вообще с трудом дифференцируют эти феномены. Наконец, имеются случаи, когда один аффект по мере течения заболевания (МДП, циклотимия, циркулярная шизофрения) сменяется на другой, но при этом сохраняется хорошая реакция на препараты одного типа, либо на медикаменты со сходным механизмом действия.

Кломипрамин с успехом может применяться и при лечении депрессий с ведущим тревожным аффектом. Препарат дает прекрасный эффект при купировании меланхолических тревожных раптусов, состояний ажитации, резкого беспокойства в рамках МДП и шизофрении. В особо тяжелых, не терпящих отлагательства случаях кломипрамин можно вводить парентерально (внутримышечно и внутривенно), доводя постепенно дозу до 150 мг. Это необходимо делать исключительно в условиях стационара и под контролем гемодинамики, чтобы исключить риск развития ортостатического коллапса.

Депрессии, протекающие с преобладанием заторможенности (апатически-адинамические состояния), также хорошо реагируют на кломипрамин. Вместе с тем, следует иметь в виду, что по скорости наступления эффекта при лечении подобных состояний кломипрамин несколько уступает дезипрамину и имипрамину.

Высокую эффективность кломипрамин обнаружил при более тяжелых формах депрессий (*melancholia gravis*), депрессивно-бредовых состояниях, а также при шизоаффективном психозе (особенно при депрессивно-параноидной форме рекуррентной шизофрении). В последнем случае, а также при других депрессивных состояниях,

развивающихся в рамках шизофрении, с целью избежать обострения галлюцинаторно-бредовой симптоматики препарат обычно назначают в сочетании с нейролептиками.

Являясь антидепрессантом широкого спектра действия, кломипрамин, помимо эндогенных депрессий, хороший результат дает также при атипичных, невротических, реактивных и соматизированных или маскированных депрессиях (Hudson J., Pope H., 1990 и др.).

При атипичных депрессиях на первый план выходят явления неврозоподобного круга (симптоматика невротического регистра): раздражительность, утомляемость, ипохондрическая фиксация на отдельных сенсациях, истерические проявления в виде "комка в горле", астазии, абазии и т.п. Могут встречаться и превалирующие идеообсессивные и обсессивно-фобические явления при незначительно сниженном фоне настроения, нарушение влечений, в частности, булимия с увеличением веса тела. Особенностью подобных состояний является их затяжное, порой многолетнее течение. При этом в анамнезе можно найти указания на отсутствие сколько-нибудь четких интермиссий и ремиссий в прошлом. В последние годы в зарубежных классификациях и МКБ-10 большинство этих случаев рассматривается в рамках дистимии, под которой понимают длительно текущие, ундулирующие субдепрессии с неврозоподобной симптоматикой, тогда как раньше наиболее типичным в подобных случаях был диагноз депрессивного невроза или невротической депрессии.

В многочисленных исследованиях было показано, что антидепрессанты трициклического строения, в целом, оказывают значительно худший эффект при подобных атипичных депрессивных состояниях. Исключением из этого правила оказался кломипрамин, который даже в случае выраженных депрессий с преобладанием навязчивостей и сенесто-ипохондрических переживаний оказывал отчетливый терапевтический эффект. При этом, как показали наши исследования, положительного эффекта от кломипрамина в этих случаях можно ожидать соответственно в 70% и 50% случаев.

Для лечения таких больных препарат надо применять в довольно широком диапазоне доз: от 25 до 200-250 мг/сут. Рекомендуется проводить постепенное повышение доз - в среднем на 12,5-25 мг/сут через 3-4 дня. При этом необходимо тщательно учитывать не только динамику психического состояния, но и характер и выраженность проявлений побочных эффектов. В целом, можно считать, что больные, изначально положительно реагирующие на кломипрамин, как правило, не дают выраженных побочных эффектов и при применении в малых и средних дозах. Напротив, раннее проявление побочных эффектов даже при небольшом уровне доз указывает на непереносимость препарата и низкую вероятность тимоаналептического эффекта.

Особого внимания заслуживает вопрос о применении кломипрамина при лечении депрессий, резистентных к другим антидепрессантам.

В наших исследованиях было установлено, что кломипрамин отличается от всех других трициклических антидепрессантов по способности оказывать благоприятный эффект в терапевтически резистентных случаях. При этом, независимо от синдрома депрессии, терапию рекомендуется сразу начинать с парентерального - внутримышечного, а лучше внутривенного капельного введения препарата. Начальная доза составляет 25-50 мг/сут (1-2 ампулы). Дозу повышают каждый день в более быстром, чем обычно темпе (по 1-2 ампулы), вплоть до максимального суточного уровня в 150-200 мг (6-8 ампул). В особо тяжелых случаях дозу доводят до 250 мг/сут (10 ампул) (Gastpar G., 1988). С целью повышения эффективности и снижения дозы инфузионной терапии кломипрамином Kielholz P. (1976) предложил проводить 5-дневный курс релаксирующей нейролептической премедикации в виде внутримышечных инъекций левомепромазина (тизерцин) или любого другого седативного нейролептика. Для усиления эффекта иногда в систему для вливания добавляют 1-3 ампулы (25-75 мг) другого антидепрессанта - мапротилина (лудномила). Вливание лучше проводить утром, в соответствии с суточной динамикой депрессивного состояния и желательно в стационарных условиях. Следует остерегаться развития ортостатического коллапса. Если же инфузию проводить в амбулаторных условиях, то после ее окончания в течение определенного времени за больным необходимо понаблюдать (возможно развитие отставленного коллапса). После наступления улучшения состояния инфузии продолжают еще в течение 3-5 дней, после чего дозу постепенно уменьшают при одновременном переводе больного на прием препарата внутрь, при этом одна ампула (25 мг) заменяется на две таблетки (50 мг) кломипрамина.

Такая тактика быстрой тимоаналепсии хорошо зарекомендовала себя прежде всего при крайне малокурабельных анестетических депрессиях и депрессивных состояниях, сопровождающихся обсессивно-фобической симптоматикой (Kielholz P., 1976; Faravelli S., Pallanti S., 1987; Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988; и др.). При анестетических депрессиях уже через несколько капельниц больные чувствуют значительное субъективное облегчение. Однако, полный эффект достигается лишь через 4-6 недель терапии. С целью предупреждения рецидива такие больные, как правило, нуждаются в проведении длительной дальнейшей пероральной терапии кломипрамином в средних дозах. Имеется пролонгированная лекарственная форма кломипрамина (75 мг), которая очень удобна для курации таких больных в амбулаторных условиях.

При наличии в клинической картине резистентной депрессии обсессивно-фобической или сенесто-ипохондрической симптоматики эффект достигается в более поздние сроки при парентеральном

применении максимальных доз или при политимоаналепсии, в частности, сочетанном применении кломипрамина и мапротилина. В более упорных случаях терапевтической резистентности к терапии кломипрамином с целью усиления серотонинергического воздействия можно присоединять соли лития, L-триптофан или бета-блокаторы (при тревожных депрессиях) (Gastpar G., 1988).

Помимо лечения различных депрессивных состояний, накоплен большой клинический опыт применения кломипрамина при обсессивно-фобических и тревожных расстройствах в чистом виде. Из него следует, что препарат обладает самостоятельным анксиолитическим, антиобсессивным и антифобическим эффектами, не связанными прямо с его тимоаналептическим действием (Renyngher J., 1968; Beaumont G., 1973; Escobar H., Landbloom R., 1976; Ananth J. с соавт., 1981; Asberg M. с соавт., 1982; Калинин В.В., 1992 и др.).

В пользу этого свидетельствует то, что антифобический и антиобсессивный эффекты развиваются значительно позднее (4-5 недель терапии, а максимум через 2-3 месяца) тимоаналептического (10-14 день, максимум - через 3-4 недели) и отмечаются у больных без сколько-нибудь выраженного депрессивного сопровождения.

При этом правильная синдромальная квалификация состояния как обсессивного имеет большее значение, чем нозологическая диагностика. Иначе говоря, диагноз состояний с преобладанием навязчивостей не имеет существенного значения для результата терапии кломипрамином и он примерно в равной мере оказывает положительный эффект при навязчивостях в рамках невротических расстройств МДП, циклотимии, невротоподобной шизофрении и органического поражения головного мозга.

Кломипрамин в этих случаях следует применять в высоких дозах (150-300 мг/сут) с очень медленным темпом их наращивания, начальная доза составляет 25-50 мг/сут, ее постепенно повышают по 25 мг через день. В случаях заведомо упорного и длительного течения навязчивостей можно рекомендовать парентеральное введение препарата (до 250-300 мг/сут), в том числе и в виде внутривенных капельных инфузий.

Исследования, проведенные в нашей клинике, убедительно показывают, что по антиобсессивному эффекту кломипрамин превосходит не только другие трициклические антидепрессанты, но и традиционно рекомендуемые в этих целях транквилизатор бензодиазепинового ряда (феназепам, диазепам, хлордиазепоксид).

Третья большая группа расстройств, при которых нашел применение кломипрамин, включает так называемые тревожно-фобические или панические расстройства.

Как диагностическая категория паническое расстройство применяется в психиатрии США и некоторых западных стран немногим более 10 лет. В отечественной психиатрии подобная диагностическая

единица полных аналогов не имеет и рассматривается как нозонеспецифический синдромальный диагноз, который может встречаться в широком диапазоне расстройств от неврозов до МДП и шизофрении.

В клиническом плане под паническим расстройством понимается пароксизмально возникающая тревога с симптоматикой вегето-диэнцефального криза, сопровождающаяся страхом смерти, безумия или агорафобией. Раз возникнув, приступы паники имеют тенденцию к закреплению и повторяются часто в сходных ситуациях. Вследствие этого у больных возникают вполне обоснованные опасения возможности возникновения очередных приступов, что в специальной литературе получило название тревоги ожидания. В свою очередь, тревога ожидания способствует формированию особого охранительного режима поведения, так называемого поведения избегания (фобического поведения).

Именно фобический компонент представляет наибольшие трудности при курации больных такого рода, поскольку его появление в течении заболевания, как правило, свидетельствует о наступлении выраженной социальной дезадаптации и инвалидизации больных.

Существующая до сих пор у отечественных врачей практика применения при этих состояниях традиционных бензодиазепинов (диазепам, хлордиазепоксид, феназепам); реже - антидепрессантов (амитриптилин), малых нейролептиков (терален) либо комбинации этих групп препаратов не всегда приводит к стойкому и выраженному эффекту. В многочисленных исследованиях, в том числе в нашей клинике, показано, что один из наиболее эффективных методов лечения подобных состояний заключается в применении кломипрамина. По терапевтической эффективности препарат превосходит большинство других антидепрессантов трициклического строения и ингибиторы MAO. Положительного результата в случае лечения кломипрамином можно ожидать у 75-90% больных паническим расстройством (Allsopp L. с соавт., 1984; Gloger S. с соавт., 1981; Caetano D., Tratamento A., 1985; Cassano G. с соавт., 1988; Калинин В.В., Максимова М.А., 1993).

Препарат не только оказывает прямое действие на фобическую симптоматику, но и снижает общий уровень тревоги, уменьшает ситуационный страх, поведение избегания. Установлено, что имеется отчетливая диссоциация между антипаническим и антидепрессивным эффектом кломипрамина. При этом антипаническое действие кломипрамина наступает значительно быстрее собственно тимоаналептического. Для получения антипанического эффекта требуются значительно более низкие дозы препарата. Лечение панического расстройства кломипрамином начинают с 12,5-25 мг/сут и постепенно титруют (повышают) дозу в среднем на 12,5 мг через 3-4 дня с учетом переносимости. Оптимальная и переносимая доза при этом редко превышает 200-225 мг/сут. Следует помнить, что у части больных с паническим расстройством (примерно у половины)

наблюдается усиление панической симптоматики в течение первых 2 недель применения; возникает более интенсивная тревога, сердцебиения, гипертензия, тремор, диспноэ. Это часто вынуждает больных прекратить лечение на ранних этапах. В этих случаях рекомендуется добавить к схеме транквилизаторы бензодиазепинового ряда (диазепам - 5-10 мг на прием; феназепам - 0,5-1 мг на прием), что приводит к уменьшению выраженности обострения. Лечение кломипрамином продолжают на протяжении нескольких месяцев. Примерно через 3-4 месяца терапии, если была достигнута стабилизация состояния, начинают постепенное снижение уровня доз, которое проводят на протяжении 1-2 месяцев.

Обычно, чем больше изначально выражен психический компонент тревоги и больше представлены фобические переживания, тем лучшего эффекта кломипрамина можно ожидать при паническом расстройстве. Существенно, что экацербация приступов паники у этого контингента больных в начале применения кломипрамина, как правило, не возникает. Напротив, при более сильной представленности собственно вегетативных признаков по сравнению с психическими препарат практически всегда дает экацербацию симптоматики с самого начала применения. Вопрос о целесообразности продолжения лечения кломипрамином у этих больных должен решаться индивидуально.

У детей и подростков наилучшие результаты достигаются при лечении тревожных расстройств и навязчивостей или тяжелых депрессий с психотической симптоматикой (Frommer E.A., 1978). Применяемые дозы при этом должны быть примерно наполовину меньше, чем у взрослых и не превышать 5 мг/кг в сутки.

Кломипрамин в дозе 50 мг/сут неплохо зарекомендовал себя также при псевдодементных депрессиях старческого возраста, сопровождающихся паркинсоноподобной симптоматикой (Brocker P. с соавт., 1983).

Помимо перечисленных основных показаний к применению кломипрамина, следует упомянуть его эффективность при различных хронических алгических синдромах (мигрени, кардиалгии, диабетические, мышечно-скелетные, раковые и радикулитные боли и др.) и нарколепсии (Carasso R.L., 1976; Sternbach R.A. с соавт., 1976; Norman T.R., Burrows G.D., 1987). Антиалгический эффект препарата развивается иногда не ранее, чем через 3 месяца лечения и имеет самостоятельное значение, т.е. не связан с его тимоаналептическим действием. Применяемые в этих случаях дозы наращиваются крайне постепенно от 25 мг/сут (по 12,5-25 мг в день) до 100-150 мг/сут. Небольшие дозы кломипрамина могут потенцировать действие других анальгезирующих методов терапии, включая чрезкожную стимуляцию нервных окончаний (Porter R.W., Ralston S.H., 1994). При сильных болях кломипрамин сочетают с небольшими

дозами нейролептиков - галоперидолом (0,1-1,5 мг/сут) или левомепромазином (тизерцин) (до 25 мг/сут) (Gastpar G., 1988).

Вместе с тем, применяя антидепрессанты в соматической медицине, не следует забывать о возможности диагностики скрытых, соматизированных форм депрессий с ярко выраженными сомато-вегетативными функциональными расстройствами (масками аффекта или аффективными эквивалентами) в различных системах организма (вегето-сосудистые и нейроциркуляторные дистонии, разнообразные дискинезии органов желудочно-кишечного тракта и т.д.). Во всех этих случаях назначение небольших доз кломипрамина (около 50 мг/сут) может привести к значительному улучшению состояния или полному выздоровлению.

Побочные эффекты и осложнения при лечении кломипрамином обуславливаются, главным образом, достаточно сильными холинолитическими, адренолитическими и антигистаминными свойствами препарата. В клинике это чаще всего проявляется головными болями, головокружениями, нарушениями аккомодации, жаждой, сухостью во рту, тремором, бессонницей, зудом, парестезиями, гипергидрозом, дизаратрией, задержкой мочеиспускания, которые свидетельствуют о передозировке либо о повышенной индивидуальной чувствительности. Реже встречаются диспептические нарушения, чувство онемения конечностей, мидриаз, атаксические расстройства, мышечные подергивания, коллаптоидные состояния и шум в ушах. Большинство этих нарушений обнаруживается в начале терапии, не требует отмены лечения и проходит при снижении дозы. При применении высоких доз у больных с индивидуальной непереносимостью и у стариков могут возникать делириозные эпизоды, а также состояния спутанности, гипоманиакальные и маниакальные картины. В этих случаях необходимо прекращение терапии и назначение соответствующего лечения. При применении кломипрамина у больных позднего возраста суточную дозу не рекомендуется поднимать выше 50 мг.

У больных с вегето-сосудистыми и сердечно-сосудистыми нарушениями препарат может вызывать лабильность пульса, тахикардию, экстрасистолию, колебания артериального давления, нарушения ритма, замедление атриовентрикулярной и интравентрикулярной проводимости вплоть до блокады. Эти свойства обычно проявляются при использовании высоких доз или при парентеральном введении, так как препарат не разрушается в печени.

Токсические осложнения терапии возникают весьма редко. Тем не менее их следует всегда иметь в виду, поскольку депрессивные больные с суицидальной целью могут одновременно принять несколько десятков таблеток. Лечение в этих случаях заключается в срочном промывании желудка с последующим переводом в отделение интенсивной терапии или токсикологический центр. Специального антидота

кломипрамина не существует. Вместе с тем, можно рекомендовать медленное внутривенное введение физостигмина не только при коматозном состоянии, но и при развитии миоклонических судорог и атетоидных гиперкинезов. Однократная доза физостигмина, которую можно считать эффективной и безопасной при передозировке кломипрамина, составляет 1-4 мг для взрослых и 0,5 мг для детей. В случае необходимости можно повторить прием физостигмина еще несколько раз.

При длительном применении кломипрамина в средних и высоких дозах возникают также преимущественно побочные явления холинолитического генеза. При этом наиболее часто встречаются сухость во рту, трудности мочеиспускания, гипотензия, тахикардия, обильное потоотделение. Гипотензия, как правило, носит ортостатический характер и возникает при применении средних и высоких доз. Напротив, при начале лечения с малых доз чаще может встречаться преходящая гипертензия. Опасность ортостатического коллапса значительно выше у лиц пожилого возраста и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во всех этих случаях терапию кломипрамином следует проводить с осторожностью, начинать с небольших доз и контролировать артериальное давление в горизонтальном и вертикальном положении больного, помня о том, что риск возникновения гипотензии больше при назначении высоких доз. Появление тяжелой постуральной гипотензии является сигналом к прекращению лечения кломипрамином. Описано также возникновение обмороков.

Задержка мочеиспускания и запоры также являются относительно частым побочным эффектом, который может препятствовать полноценной длительной терапии кломипрамином. В этих случаях можно рекомендовать холиномиметические средства, такие как карбахол, ацеклидин. Эффективно также назначение альфа-адреноблокатора пирроксана и бета-адреноблокатора анаприлина (20-40 мг).

Среди сексуальных дисфункций наиболее часто наблюдается нарушение эякуляции.

Частота возникновения большинства побочных эффектов кломипрамина зависит от дозы. При применении доз, не превышающих 75 мг, практически все побочные явления наблюдаются значительно реже.

Противопоказаниями к терапии кломипрамином являются прогрессирующий курс терапии необратимыми ингибиторами МАО (необходим перерыв в 2 недели), гиперчувствительность (аллергическая реакция) на препараты трициклической структуры, острая фаза инфаркта миокарда и повышенная судорожная готовность. Применение препарата следует также избегать при острых заболеваниях печени и почек, нарушениях сердечной проводимости, декомпенсации сердечно-сосудистой деятельности, закрытоугольной глаукомой.

атонии мочевого пузыря, аденоме предстательной железы, сахарном диабете, гиперфункции щитовидной железы, гипертонической болезни III стадии, заболеваниях крови, обострениях язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Вопрос о назначении кломипрамина в каждом случае должен решаться индивидуально. В сомнительных случаях необходима консультация терапевта.

Тримипрамин (сюрмонтил, герфонал, сапилент) также является производным иминодобензиловой группы и по химической структуре имеет сходство с имипрамином и левомепромазином (тизерцин). По фармакологическим свойствам тримипрамин близок к имипрамину - в большей степени блокирует обратный захват норадреналина, чем серотонина (но значительно слабее по сравнению с имипрамином), занимает лидирующее положение по блокаде гистаминовых, мускариновых и альфа-1-адренергических рецепторов и, в отличие от классических трициклических антидепрессантов, обладает некоторой способностью блокировать обратный захват дофамина и D-2-дофаминергические рецепторы (см. табл.1.1.2).

Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и достигает своего максимума в плазме крови через 2-3 часа. Среди других трициклических антидепрессантов он наиболее сильно связывается с белками крови (95%). Половина введенной дозы выводится из плазмы через 10-11 часов, что несколько меньше, чем у других трициклических антидепрессантов (см.табл.1.3). Равновесная концентрация в крови достигается через 2-3 недели непрерывного приема препарата. Препарат подвергается интенсивному разрушению в печени, и пути его метаболизма идентичны имипрамину. Основным метаболитом является деметилимипрамин. Большая часть препарата выводится с мочой в виде неактивных метаболитов.

Профиль психотропной активности тримипрамина близок к амитриптилину и складывается из тимоаналептического, а также анксиолитического и седативного эффектов. Последний, по-видимому, связан с сильным антигистаминным действием препарата. По выраженности собственно тимоаналептического эффекта тримипрамин несколько уступает имипрамину и амитриптилину (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Kielholz P., 1974 и др.). Седативное, успокаивающее влияние препарата приближает его к левомепромазину (тизерцину), однако в отличие от последнего он не вызывает психической индифферентности и резкой мышечной слабости, хотя многие больные, особенно в начале лечения, предъявляют жалобы на физическую слабость. Такой спектр психотропного действия предопределяет особую эффективность тримипрамина при тревожных и любых ажитированных депрессиях, в том числе при инволюционной меланхолии, а также при депрессиях с агрипническими расстройствами. Уже в первые дни терапии больные отмечают заметное успокоение,

некоторую сонливость в течение дня, улучшение сна. В последующем редуцируется тревога и нормализуется настроение. Препарат можно безопасно применять у больных с суицидальными тенденциями и при депрессивно-бредовых состояниях в рамках шизофрении, так как он не вызывает психомоторной активации и обострения продуктивной симптоматики.

Тримипрамин наиболее эффективен при тревожных психотических депрессиях средней тяжести, а также реактивных и невротических депрессиях (Villeneuve A., 1989 и др.). Широкий спектр действия препарата позволил некоторым исследователям отнести его к "пантимолептикам" (Kuhne G.E., 1980). Эффект обычно наступает на 10-14-й день терапии, причем редукция тревожных проявлений идет вместе с повышением настроения и уменьшением побуждений.

Тримипрамин широко используется также для коррекции агрипнических нарушений различного генеза, так как в отличие от других трициклических антидепрессантов он не угнетает парадоксальную фазу сна и, следовательно, оказывает более физиологическое гипнотическое воздействие.

Средние суточные дозы составляют 150-300 мг. В тяжелых случаях возможно увеличение дозировки до 400 мг/сут. Парентеральное и особенно внутривенное капельное введение значительно повышают эффективность тримипрамина, при этом доза обычно не превышает 200 мг.

Препарат вызывает характерные для других трициклических антидепрессантов холинолитические и адренолитические побочные явления (сухость слизистых оболочек, нарушение аккомодации зрения, запоры, задержка мочи, ортостатическая гипотензия и др.), хотя в наибольшей степени у него выражены седативные эффекты (дневная сонливость, вялость, слабость, заторможенность, атактические явления и т.д.). Гипотензивное действие наиболее часто развивается при внутривенном введении препарата. Кроме того, подобно тизерцину он вызывает экстрапирамидные расстройства (чаще всего тремор и другую паркинсоноподобную симптоматику). При применении высоких доз (более 300-400 мг/сут) возможно развитие пароксизмальных явлений. Выраженная холинолитическая и антигистаминная активность тримипрамина, в том числе в отношении H₂-рецепторов, используется в гастроэнтерологической практике для лечения гиперацидных гастритов (Bohman T. с соавт., 1980). Нередко тримипрамин применяется в качестве анальгетика (Zarifian E., Loo H., 1982; Villeneuve A., 1989).

Противопоказания и лекарственные взаимодействия у тримипрамина в целом такие же, как и у амитриптилина. Препарат может потенцировать действие алкоголя, барбитуратов, нейролептиков и других депримирующих ЦНС средств. Нежелательно его применение при беременности и в период лактации, так как тримипрамин может вызвать седативные нарушения у ребенка.

Азафен (пипофезин) - производное диазафеноксазина, оригинальный отечественный препарат, синтезированный ВНИИХФИ (Машковский М.Д. с соавт., 1969). Как и другие препараты трициклического строения, он вызывает усиление эффектов фенамина, отчетливое антисеротониновое действие, но противорезерпиновый эффект препарата слабый и холинолитическая активность практически отсутствует.

Азафен относится к "малым" антидепрессантам и сочетает в себе умеренный тимоаналептический и седативный (транквилизирующий) эффекты. По силе основного антидепрессивного действия препарат уступает классическим трициклическим антидепрессантам. Такой спектр психотропного действия объясняет тропизм азафена не столько к кругу психотических синдромов, сколько к невротическому и невротоподобному уровню психопатологических расстройств (Авруцкий Г.Я., Вертоградова О.П., 1973).

Основной "мишенью" азафена являются состояния, протекающие со снижением настроения в сочетании с астенической и другой невротоподобной симптоматикой. Сюда относятся аффективные нарушения в виде раздражительности, эмоциональной лабильности, склонности к колебаниям настроения в разных диапазонах - от легкой эмоциональной неустойчивости до вспыльчивости, эксплозивности, недержания аффекта. Эффективность азафена при многих из этих состояний, по-видимому, связана именно с транквилизирующим характером его действия.

К азафену чувствительны также больные, у которых астенические и депрессивные явления сочетаются с заторможенностью, вялостью, адинамичностью, снижением энергетического потенциала. В связи со сравнительной мягкостью действия основным показанием к назначению азафена служат состояния без глубоких психотических нарушений аффекта разнообразной нозологической принадлежности. Его также применяют для лечения симптоматических депрессий при алкоголизме и коррекции нарушений сна при амбулаторных депрессиях, поскольку препарат обладает мягким гипнотическим эффектом. Препарат может с успехом применяться при сосудистых, соматогенных, реактивных депрессиях, невротических астено-депрессивных состояниях, инволюционной меланхолии и других депрессивных состояниях климактерического и позднего возраста, а также при вялоапатических нейрорептических депрессиях и других нетяжелых формах гипотимии.

Азафен назначают внутрь с постепенным повышением дозы до 150-200 мг/сут (начальная доза составляет 25-50 мг). При необходимости доза может быть увеличена до 350-400 мг/сут. Доза равномерно распределяется на трехразовый прием. Наличие транквилизирующего эффекта позволяет назначать препарат в вечерние часы. После достижения терапевтического эффекта дозу понижают постепенно до

75 мг/сут, которую нередко сохраняют при амбулаторной терапии в качестве противорецидивной, поддерживающей терапии.

Препарат хорошо переносится больными и лишь в редких случаях вызывает побочные явления (головокружения, тошнота, рвота), которые быстро исчезают при снижении дозы. Азафен не обладает кардиотоксическим и холинолитическим эффектами. В силу этого препарат нашел широкое применение прежде всего в амбулаторной практике, а также у пожилых и соматически ослабленных больных.

Азафен можно сочетать с нейролептиками, транквилизаторами и другими антидепрессантами, за исключением необратимых ингибиторов МАО.

Нортриптилин (авентил, памелор, нортрилен, аллегрон, примокс, психостил, норитрен) - по химической структуре представляет собой деметилированный амитриптилин, который является наиболее активным его метаболитом и значительно сильнее по сравнению с амитриптилином блокирует реаптейк норадреналина, чем серотонина (см. табл. 1.1.1), но в то же время обладает меньшей адренолитической и холинолитической активностью (см. табл. 1.1.2).

В отличие от амитриптилина в спектре психотропной активности нортриптилина преобладают умеренно выраженные тимоаналептический и стимулирующий компоненты, по которым он уступает имипрамину и дезипрамину. Препарат показан при неглубоких заторможенных депрессиях различного генеза, в том числе эндогенных, сопровождающихся психической анестезией и бредом самообвинения. Хороший эффект отмечается при лечении ипохондрических состояний (Georgotas A. с соавт., 1989). Антидепрессивное действие развивается достаточно быстро, при этом стимулирующий эффект опережает тимоаналептический: моторная заторможенность и недостаточность побуждений начинают исчезать в первую неделю лечения, а выравнивание настроения отмечается лишь на 2-й неделе. Нередко развивается инверсия фазы (Соколова Б.Н. с соавт., 1967).

Эффективные средние суточные дозы нортриптилина колеблются от 75 до 150 мг, реже дозу поднимают до 200-300 мг/сут, при парентеральном введении - 50-100 мг/сут. Период полураспада составляет 36-39 часов, поэтому препарат может назначаться 1 раз в день. Нортриптилин является единственным гетероциклическим антидепрессантом с четким "терапевтическим окном" (50-150 мг/сут), что делает неэффективным применение очень низких или очень высоких доз (Asberg M., 1976).

Как и другие трициклические антидепрессанты, нортриптилин вызывает холинолитические побочные эффекты (сухость во рту, нарушения аккомодации, тремор, дизурические явления, спутанность, ортостатическую гипотензию, нарушения сердечного ритма и др.), которые выражены весьма умеренно и преимущественно возникают у пожилых

больных. Противопоказания и лекарственные взаимодействия аналогичны другим антидепрессантам трициклического строения.

Дезипрамин (дезметилимипрамин, пертофран, петилл, сертофрен, норпран, норпрамин) - по химической структуре представляет собой деметилированный имипрамин и является одним из его самых активных метаболитов. Дезипрамин почти исключительно и наиболее сильно из имеющихся антидепрессантов блокирует обратный захват норадреналина, а в отношении блокады мускариновых и альфа-1-адренорецепторов обладает умеренным действием.

В спектре психотропной активности преобладают умеренный тимоаналептический и более выраженный стимулирующий эффекты. Действие дезипрамина, в основном, адресуется к заторможенным апато-анергическим формам эндогенных депрессий средней тяжести и депрессиям невротического уровня, а также к апато-адинамическим и астеническим состояниям различного генеза, где препарат зарекомендовал себя очень хорошо.

Клинический эффект препарата развивается, так же как и у других трициклических антидепрессантов, достаточно постепенно (через 3-4 недели лечения), однако первые признаки активирующего воздействия в виде усиления побуждений, повышения аппетита, работоспособности у многих больных наблюдаются уже в первую неделю лечения. В связи с этим больные с суицидальными мыслями должны наблюдаться в этот период особенно тщательно, так как активация психомоторной сферы при отсутствии тимоаналептического действия может привести к реализации суицидальных тенденций. Препарат может усиливать тревогу, бессонницу и вызывать инверсию фазы, а у больных шизофренией обострять галлюцинаторно-параноидную симптоматику. Поэтому дезипрамин иногда называют тимозретиком. Особенно чувствительны к этому действию больные депрессией с обсессивно-фобической симптоматикой и паническими атаками, у которых, особенно в первые недели лечения, состояние может ухудшаться.

Дезипрамин назначают в постепенно нарастающих дозах. Эффективная средняя суточная доза составляет 150-200 мг. В резистентных случаях доза может быть увеличена до 350-400 мг/сут, возможно и парентеральное введение (100 мг/сут внутримышечно). Период полувыведения препарата составляет около 21 часа, что позволяет назначать его 1-2 раза в день, лучше с утра. При приеме препарата во вторую половину дня достаточно часто расстраивается засыпание.

Среди побочных явлений дезипрамина преобладают холинолитические (сухость во рту, запоры, нарушения аккомодации зрения, задержка мочеиспускания), которые, однако, выражены слабее, чем у имипрамина, амитриптилина и кломипрамина. Поэтому препарат широко применяется у соматически ослабленных и пожилых

больных. Однако в этих случаях доза препарата должна повышаться крайне постепенно во избежание явлений ортостатической гипотензии (адренолитический эффект). Другие сердечно-сосудистые побочные эффекты связаны с ваголитическим действием (тахикардия) и хинидиноподобными свойствами, вызывающими различные нарушения проводимости в сердечной стенке.

Противопоказания к применению и лекарственные взаимодействия те же, что и у других трициклических антидепрессантов.

Доксепин (синэксан, апонал, спектра, новоксапин, адапин, доксал, докседин, квитаксон) - производное дибензоксепина, блокирует преимущественно обратный захват норадреналина (см. табл. 1.1.1) и так же как тримипрамин обладает сильным влиянием на гистаминовые, мускариновые, альфа-1-адренергические и умеренным - на серотониновые рецепторы (см. табл. 1.1.2).

По спектру своей психотропной активности препарат похож на тримипрамин - умеренное тимоаналептическое действие сочетается с отчетливыми седативными и анксиолитическими свойствами. Поэтому доксепин относится к группе антидепрессантов-седатиков и применяется в основном при нерезко выраженных тревожных депрессиях эндогенного и невротического круга (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988; Philipp M., Maier W., 1988). При этом в первую очередь (первые дни лечения) наступает легкий транквилизирующий эффект (нормализуется сон, исчезает состояние внутренней напряженности, страха, уменьшаются тревожные опасения), а затем редуцируются подавленность, идеи вины, анестетические проявления, появляется интерес к окружающему, исчезают сомато-вегетативные расстройства. Хороший эффект доксепин оказывает и при других тревожных состояниях различного генеза, включая алкоголизм и другие токсикомании.

В ряде источников указывается, что препарат обладает сосудорасширяющим, миорелаксирующим, антиалгическим и противосудорожным эффектом (Klein D.F., Davis J.M., 1969; Hameroff S.R. с соавт., 1982 и др.). Эти свойства определили достаточно широкое применение доксепина в амбулаторной и соматической практике (Райский В.А., 1988). Средние суточные дозы составляют 75-150 мг, в редких случаях дозу можно увеличивать до 300 мг/сут. При парентеральном введении доза обычно не превышает 100 мг/сут. Препарат малотоксичен, быстро всасывается и метаболизируется в организме (период полураспада - 17 часов). Из побочных явлений у доксепина отмечены лишь умеренно выраженные холинолитические эффекты и тромбоцитопения.

В отличие от других трициклических антидепрессантов в дозе до 150 мг/сут доксепин может сочетаться с антигипертензивными препаратами гуанетидинового ряда (октадин, изобарин, санотензин и

др.). Остальные лекарственные взаимодействия и противопоказания к применению являются такими же, как и у всей этой группы антидепрессантов (см. амитриптилин или кломипрамин).

Среди других антидепрессантов трициклической структуры, не получивших широкого распространения, но давно известных у нас в стране, следует кратко упомянуть ноксиптилин, досулепин, мелитрацен, дибензепин, опипрамол и отечественный антидепрессант фторацизин.

Ноксиптилин (агедал, дибензоксин, ногедал) - производное дибензоциклогептена, типичный антидепрессант с широким или сбалансированным спектром действия (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Смулевич А.Б. с соавт., 1974, 1983). Собственно психотропное действие препарата включает достаточно выраженную и относительно быстро проявляющуюся тимоаналептическую активность, сочетающуюся со стимулирующим и, в меньшей степени, седативным действием, что определяет эффективность препарата при различных вариантах депрессий. Но особенно ноксиптилин эффективен при депрессиях невротического уровня, в том числе реактивных и маскированных (Sacchetti E. с соавт., 1978 и др.).

Применяемые дозы варьируют от 50 до 150 мг/сут. Терапевтический эффект ноксиптилина нарастает постепенно и достигает максимума на 3-й неделе приема, хотя начальные признаки действия препарата проявляются уже в первую неделю лечения. В отличие от мелитрацена развитие седативного или стимулирующего эффектов не зависит от уровня дозы.

Побочное действие ноксиптилина принципиально не отличается от такового у других трициклических антидепрессантов, но выявляется значительно реже и проявляется слабее.

Демексиптилин (депарон) - деметилированное производное ноксиптилина. По спектру фармакологической и клинической активности близок к ноксиптилину (Martin A. с соавт., 1981). Относится к группе антидепрессантов сбалансированного действия. Применяемые дозы варьируют от 50 до 150 мг/сут.

Побочные явления выражены умеренно.

Мелитрацен (траусабун, адаптол, метраксил, диксеран) - производное антраценпропиламина. В эксперименте не только усиливает прессорный эффект норадреналина, но и потенцирует действие серотонина, обладает некоторым антигистаминным и отчетливым холинолитическим действием, приближающимся к действию амитриптилина.

Препарат также относится к антидепрессантам сбалансированного действия: отчетливый тимоаналептический эффект сочетается со

стимулирующим и седативным действием, которое, как и у "биполярных" нейролептиков, зависит от уровня применяемой дозы, успокаивающее влияние проявляется, как правило, при применении небольших или, наоборот, очень высоких доз, тогда как средние дозы оказывают стимулирующий эффект (Соколова Б.В., Лобова Е.К., 1969; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974). Собственно тимоаналептические свойства мелитрацена проявляются не только в повышении настроения и влечений, но и в смягчении депрессивной деперсонализации и дереализации, трудно поддающихся лечению другими антидепрессантами. Инверсия фазы наступает достаточно редко. Хороший эффект отмечен при депрессиях с массивными сомато-вегетативными нарушениями. Седативные и анксиолитические свойства при лечении тревожных депрессий обнаруживаются достаточно быстро в виде нормализации расстройств сна, появления чувства общего успокоения. Полный клинический эффект развивается обычно на 2-3-й неделе лечения. Оптимальные дозы варьируют в пределах 100-300 мг/сут.

По сравнению с другими трициклическими антидепрессантами побочный эффект мелитрацена выражен нерезко, хотя у трети больных наблюдаются холинолитические нарушения в виде сухости слизистых оболочек рта, диплопии, потливости, тремора, вялости и задержки мочеиспускания. При применении высоких доз могут иметь место чувство усталости, атаксия, коллаптоидные явления, делириозная симптоматика. У некоторых больных препарат может нарушать сон.

Выпускается комбинированный препарат - деанксит (0,5 мг флу-пентиксола + 10 мг мелитрацена). По данным датских исследователей, нейролептик флупентиксол в небольших дозах также обладает стимулирующим и антидепрессивным действием. Препарат рекомендуется для лечения легких депрессий в амбулаторной практике, а также при невралгиях и других болевых синдромах (Van Moffaert M. с соавт., 1983).

Противопоказания и лекарственные взаимодействия аналогичны другим антидепрессантам трициклической структуры.

Досулепин (протиаден, идом, дотиепин) - производное дибензотиепина, является серосодержащим аналогом амитриптилина, по сравнению с которым оказывает меньшее противорезерпиновое действие, но обладает антисеротониновым и антигистаминным эффектами.

Досулепин относится к препаратам сбалансированного действия, хотя в спектре его психотропной активности преобладают, в основном, тимоаналептический и седативный (анксиолитический) компоненты, а стимулирующие свойства выражены меньше (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Смулевич А.Б. с соавт., 1974). По собственно тимоаналептическому действию препарат уступает "большим"

антидепрессантам, но превосходит тримипрамин или фторацезин. Определенное преимущество досулепина выявляется при лечении атипичных депрессий, инволюционной меланхолии, тревожно-ипохондрических состояний, которые обычно представляют большую трудность для терапии (Blacker R. с соавт., 1988). Имеются данные об антиалгическом действии досулепина.

Терапевтический эффект препарата развивается обычно на 2-3-й неделе лечения, однако первые признаки седативного (нормализация сна) и анксиолитического (ослабление тревоги) действия заметны уже в первую неделю терапии.

Период полувыведения досулепина и его основного метаболита - нортиадена варьирует в пределах 18-21 часов. Средние эффективные дозы обычно составляют 75-150 мг/сут.

Побочные эффекты досулепина, в основном холинолитические, выражены меньше, чем у других типичных антидепрессантов этой группы и обнаруживаются, как правило, при применении доз выше 150 мг/сут у пожилых больных или у лиц с органической церебральной недостаточностью.

Дибензепин (новерил, экатрил, неодит, депрекс, неодалит) - производное дибензодиазепина, близок по своей фармакологической активности к имипрамину - потенцирует действие норадреналина, обладает выраженной антигистаминной и холинолитической активностью, но в 5 раз меньше, чем у амитриптилина.

Спектр психотропного действия характеризуется сильным тимоаналептическим и стимулирующим (активирующим) действием при умеренном седативном компоненте (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Смудевич А.Б. с соавт., 1974). Препарат наиболее эффективен при классических эндогенных депрессиях с типичной циркадно-витальной симптоматикой, но влияет также и на другие формы депрессии, когда в клинической картине имеют место идеи самообвинения, греховности, тревога и страх. Однако депрессивная агитация хуже поддается терапии, чем психомоторная заторможенность (Зайцев С.Г., 1972). Дибензепин достаточно эффективен при лечении астенических и ступорозных депрессий (Gossweiler B., 1984).

Антидепрессивное действие препарата и, в первую очередь, активирующий или седативный эффекты обычно обнаруживаются уже в первую неделю лечения. Средние эффективные дозы широко варьируют - от 200 до 500 мг/сут, при необходимости доза может быть увеличена до 700 мг/сут. Поскольку период полувыведения препарата очень короткий (около 4 часов), разработаны его суточные пролонги (новерил-ретард, неодит). У резистентных больных применяются внутривенные капельные вливания.

Дибензепин хорошо переносится больными, побочный эффект его выражен меньше, чем у имипрамина и амитриптилина. В первые дни

лечения могут наблюдаться головокружения, тахикардия, сухость во рту, потливость, снижение артериального давления, тошнота и дизурические явления. У предрасположенных лиц возможно обострение стенокардии и гипертонической болезни.

Опипрамол (инсидон, прамалон) - производное дибензазепина. При фармакологических исследованиях опипрамол показал слабые гипотермические, противорвотные и противосудорожные свойства, проявил обезболивающую, антисеротониновую и антигистаминную активность, а также незначительное атропиноподобное действие.

Препарат сочетает в себе умеренное тимоаналептическое и седативное действие. Опипрамол показан при неглубоких депрессиях преимущественно невротического уровня и относится к "малым" антидепрессантам (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Смулевич А.Б. с соавт., 1974). Для действия препарата характерно не столько повышение настроения, сколько стабилизация аффективного фона. Транквилизирующий эффект наглядно обнаруживается уже в первые дни лечения больных с нетяжелыми тревожными депрессиями, ипохондрическими жалобами, раздражительностью и обсессивно-фобическими состояниями различного генеза. Препарат помогает также при нерезко выраженных дереализационно-деперсонализационных явлениях при депрессиях (Волкова Р.П., 1969).

Кроме того, опипрамол оказывает стабилизирующее влияние на вегетативный тонус при различных нарушениях автономной нервной системы (дискинезии желудочно-кишечного тракта и мочеполовых органов, вегето-сосудистой дистонии, кардиалгии и т.д.). Такая способность дала основание назвать препарат "психосоматическим гармонизатором" и широко применять в клинике внутренних болезней, при инфаркте миокарда, гипертонической болезни, стенокардии, бронхиальной астме и т.п. Препарат хорошо себя зарекомендовал и в геронтопсихиатрии (Fisher E.K. с соавт., 1986).

Средние терапевтические дозы препарата составляют 100-200 мг/сут. Период полувыведения варьирует от 6 до 24 часов.

Побочные явления редки, при высоких дозах могут появляться ощущения вялости, слабости, сухость во рту, головокружения. Возможно возникновение аллергической сыпи, что требует прекращения терапии.

Противопоказания и лекарственные взаимодействия аналогичны другим трициклическим антидепрессантам.

Кинупрамин (кеворил, кинуприл, кинуприн) - кинуклинидиновое производное дибензазепина, тормозит обратный захват норадреналина и, в меньшей степени, серотонина, блокирует холинергические и особенно гистаминовые рецепторы.

В профиле психотропной активности преобладают умеренный тимоаналептический и седативный эффекты, что сближает препарат с амитриптилином и доксепином. Наибольшее распространение кинупрамин получил при лечении тревожных депрессий средней тяжести в рамках эндогенных психозов, а также при инволюционной меланхолии и невротических депрессиях (Des Lauriers A. с соавт., 1982). Вместе с тем, у некоторых больных типичной меланхолической депрессией кинупрамин может проявлять стимулирующее действие. Поэтому его можно также отнести к группе препаратов со сбалансированной активностью (Loo, 1990).

Период полураспада составляет 30-35 часов и, следовательно, препарат можно применять один раз в день. К фармакокинетическим особенностям относится отсутствие активных метаболитов и экстраренальный путь элиминации. Средние терапевтические дозы составляют 2,5-7,5 мг/сут. При необходимости доза может быть увеличена до 15 мг/сут. При парентеральном введении доза обычно составляет 2,5 мг/сут.

Побочные явления, противопоказания и лекарственные взаимодействия такие же, как у других трициклических антидепрессантов.

Диметакрин (истонил) - производное акридина, блокирует преимущественно обратный захват норадреналина.

Антидепрессант сбалансированного действия с некоторым преобладанием седативного компонента. Применяется при лечении эндогенных депрессий средней тяжести, а также при органических, инволюционных и маскированных депрессиях. Действие препарата обычно обнаруживается уже в первую неделю лечения. Средние терапевтические дозы варьируют от 100 до 600 мг/сут.

Побочные явления - типичные для всех трициклических антидепрессантов, но выражены более умеренно.

Метапрамин (тимаксель, родостен) - производное дибензазепина, механизм действия неизвестен, обладает выраженной способностью стимулировать норадренергическую систему без блокирования обратного захвата норадреналина, холинолитические свойства отсутствуют.

В спектре психотропной активности преобладают тимоаналептический и стимулирующий компоненты. Применяется при различных депрессивных состояниях, сопровождающихся психомоторной заторможенностью, анергическими и астеническими проявлениями (Dahl C.B., Gotestam K.G., 1989).

Средние терапевтические дозы при приеме внутрь составляют от 200 до 600 мг/сут, а при парентеральном введении - 75-150 мг/сут. Период полувыведения - около 7 часов.

Препарат хорошо переносится, поэтому может применяться у пожилых и соматически ослабленных больных, а также при алгических синдромах различной этиологии (Michael-Titus A., Costentin J., 1987).

Противопоказания и лекарственные взаимодействия такие же, как и у других трициклических антидепрессантов.

Пролизепин (вагран) - производное пиридобензодиазепина. Механизм действия неизвестен.

Относится к "малым" антидепрессантам сбалансированного действия. Применяется преимущественно при реактивных и невротических депрессиях (Schmit-Letscher M.C., 1978) в дозах от 100 до 300 мг/сут. Период полувыведения составляет около 8,5 часов. Побочные эффекты незначительны.

Фторацизин - оригинальный отечественный препарат, разработанный в НИИ фармакологии РАМН (Гриценко А.Н. с соавт., 1971), близкий по химической структуре к нейрорептикам фенотиазинового ряда, в эксперименте блокирует обратный захват норадреналина, оказывает сильное холинолитическое действие, тормозит развитие нейрорептической каталепсии.

Препарат относится к группе антидепрессантов-седатиков. При этом седативный компонент действия выражен сильнее, чем у амитриптилина и в ряде случаев достигает уровня некоторых нейрорептиков. Собственно тимоаналептический эффект препарата значительно слабее, чем у амитриптилина (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974).

Фторацизин наиболее эффективен при тревожных депрессиях в рамках биполярного течения маниакально-депрессивного психоза и шизофрении. Препарат практически не вызывает инверсии фазы или обострений продуктивной симптоматики при шизофрении даже при применении высоких доз. Показания и особенности применения фторацизина при депрессивных и депрессивно-бредовых состояниях у больных шизофренией и при инволюционной меланхолии практически те же, что и у амитриптилина, хотя последний оказывает значительно более мощное тимоаналептическое действие. Своеобразный спектр психотропной активности позволяет рассматривать фторацизин как переходный препарат между антидепрессантами и нейрорептиками.

Начальная доза составляет 25-50 мг/сут, средние терапевтические - 100-200 мг/сут. В тяжелых случаях дозу можно поднимать до 300 мг/сут или вводить препарат внутримышечно. Доза обычно распределяется равномерно на 3 приема, хотя большая доза дается на ночь ввиду отчетливого гипнотического эффекта препарата.

В связи с сильной центральной и периферической холинолитической активностью фторацизин в дозах 25-75 мг может применяться как корректор при нейрорептических экстрапирамидных нарушениях и, особенно при внутримышечном введении, снимает их очень быстро (дозы 12,5-50 мг).

Этими же свойствами обусловлены основные побочные явления (сухость слизистых оболочек рта, нарушения аккомодации,

физическая слабость, мышечно-суставные боли, диспептические расстройства, затруднения мочеиспускания), которые обычно отмечаются в пожилом возрасте. Возможно также понижение артериального давления.

Противопоказания и лекарственные взаимодействия аналогичные другим трициклическим антидепрессантам.

Иприндол (праминдол, прондол, галатур, тертран) - производное циклооктоиндола, имеющее структурное сходство с имипрамином. Механизм действия неясен. Препарат не является ингибитором МАО и практически не блокирует реаптейк норадреналина или серотонина, хотя оказывает небольшой антирезерпиновый эффект, усиливает прессорные эффекты норадреналина и адреналина и умеренно потенцирует действие апоморфина. Холинолитическая активность в 10 раз меньше, чем у имипрамина.

В спектре психотропной активности преобладают умеренно выраженные тимоаналептические и стимулирующие свойства. Препарат больше показан при эндогенных депрессиях средней тяжести и инволюционных депрессиях с явлениями заторможенности, но эффективен также при невротических и реактивных депрессиях.

Как и у других трициклических антидепрессантов, эффект обычно развивается через 2-3 недели лечения.

Период полураспада составляет 52 часа, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки. Средние дозы варьируют от 60 до 150 мг/сут, но могут быть повышены и до 210 мг/сут.

Препарат хорошо переносится. Редко наблюдаются сухость слизистых оболочек рта, нарушение аккомодации зрения, сердечно-сосудистые расстройства. Описаны случаи желтухи и билирубинурии, поэтому назначать иприндол больным с нарушением функции печени не рекомендуется.

Б. ПРЕПАРАТЫ ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Мапротилин (лудномил, мапротибене, ретинил, мапролу) - производное антраценпропиламина, в отличие от анафранила имеет тетрациклическую химическую структуру. Препарат обладает максимально выраженной способностью преимущественной блокады реаптейка норадреналина по сравнению с серотонином (см. табл. 1.1.1), существенной адренолитической и незначительной холинолитической активностью (см. табл. 1.1.2).

Мапротилин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и попадает в кровь. 88% препарата связывается с белками крови. Период полураспада в зависимости от способа введения колеблется от 25 до 58 часов (в среднем 43 часа) и, следовательно, препарат может назначаться 1 раз в день. Равновесная концентрация устанавливается на второй неделе терапии, независимо от того, принималась ли суточная доза в один или несколько приемов. Примерно 60% дозы выводится с мочой, а 30% - с калом. Более 90% введенного препарата метаболизируется, причем 75% - путем связывания с глюкуроновой кислотой.

В клиническом отношении мапротилин обладает мощным тимоаналептическим действием с анксиолитическим и умеренно выраженным седативным компонентом, при еще более слабом стимулирующем. Таким образом, мапротилин относится больше к ряду антидепрессантов сбалансированного действия. По силе своего основного тимоаналептического эффекта препарат сопоставим с другими классическими антидепрессантами (амитриптилином и имипрамином) (Cording-Tommel C., Zerssen D.V., 1982 и др.). В отличие от них главной особенностью психотропного действия мапротилина является оптимальное сочетание в спектре его психотропной активности ведущего тимоаналептического эффекта с анксиолитическим и стимулирующим. Это позволяет с успехом применять препарат не только при заторможенных формах депрессий, но и при тревожных депрессиях с ажитацией (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988).

Мапротилин наиболее показан при типичной циркулярной депрессии и особенно ее меланхолическом варианте с характерными циркулярно-витальными проявлениями, идеями малоценности, самообвинения или вины и сомато-вегетативными расстройствами (Fahndrich E., 1983). Высокие результаты наблюдаются также при депрессиях невротического уровня, инволюционной меланхолии, дистимических расстройствах, тревожных состояниях различного генеза, соматизированных и вегетативных депрессиях. Другими словами, препарат показан при различных синдромальных вариантах эндогенной депрессии в рамках не только циклотимии и типичного (классического) маниакально-депрессивного психоза, но и в сочетании с нейролептиками при рекуррентной (шизоаффективный психоз) и

приступообразной формах течения шизофрении, а также при тяжелых реактивных, невротических и соматогенных депрессиях. Препарат хорошо себя зарекомендовал при маскированных (ларвированных) депрессиях, а также депрессивных расстройствах при различных психосоматических заболеваниях. Учитывая незначительную выраженность у него характерных для других трициклических антидепрессантов холинолитических побочных явлений, мапротилин широко используется в детской, подростковой и гериатрической практике. Достаточно быстрый положительный эффект достигается при лечении инволюционных и поздних депрессий, при этом редко развиваются мышечная релаксация и явления гипотензии. Показана его эффективность при расстройствах настроения дисфорического характера у психопатических личностей и в рамках различных экзогенно-органических заболеваний ЦНС (кроме больных эпилепсией).

Дозы препарата подбираются индивидуально с учетом состояния больного. Обычно терапию начинают с небольших доз (25-50 мг/сут), постепенно наращивая их до 100-200 мг. При тяжелых депрессиях лечение можно начинать сразу с дозы 150 мг/сут или вводить препарат парентерально до 100 мг/сут.

Действие мапротилина развивается несколько быстрее, чем при применении трициклических антидепрессантов, обычно начальные признаки улучшения наступают уже в течение первой недели терапии, но для достижения полного эффекта необходимо ждать, как правило, 2-3 недели. При этом тимоаналептический и анксиолитический эффекты проявляются одновременно. При ажитированных формах в первую очередь наступает успокоение, уменьшаются анксиозно-витальные переживания, нормализуется сон, затем улучшается настроение и появляется интерес к окружающему. При меланхолической депрессии с психомоторной заторможенностью уже в первые дни лечения повышается аппетит, нормализуется сон, исчезают витальные ощущения тоски и другие сомато-вегетативные симптомы, в конце первой недели появляется оживление в идеомоторной сфере и улучшается настроение. В последующие дни наблюдается возвращение интереса к окружающей жизни, уменьшение всех проявлений ангедонии и углубление общего антидепрессивного эффекта.

В отличие от кломипрамина и стимулирующих антидепрессантов единый темп улучшения настроения и редукции психомоторной заторможенности значительно снижает суицидоопасность у таких больных. При типичных депрессиях мапротилин часто дает положительный результат там, где кломипрамин оказался неэффективен (Fahndrich, 1983).

При привнесении в структуру депрессии симптоматики иных психопатологических регистров, прежде всего неврозоподобной, эффективность мапротилина снижается и клинический эффект

наступает в более поздние сроки. Особенно отчетливо это проявляется при лечении дистимических расстройств и депрессий с ипохондрической симптоматикой. В этих случаях курс терапии должен быть более длительным (иногда до 4-6 месяцев), а после достижения эффекта желательно оставить небольшие дозы препарата для предотвращения развития рецидива. При этом уменьшение выраженности ипохондрической симптоматики происходит постепенно и отстает от развития собственно тимоаналептического эффекта и темпа редукции сомато-вегетативного компонента.

Особый интерес представляет использование мапротилина при маскированных депрессиях или так называемых депрессивных эквивалентах, при которых на первом плане находятся гетерономные депрессивному синдрому расстройства, чаще всего соматические нейровегетативные нарушения.

Многие психосоматические заболевания при ближайшем рассмотрении могут оказаться маскированной депрессией. К ним, например, относятся функциональные желудочно-кишечные расстройства, жалобы на недостаточность дыхания, сердцебиения, кардиалгии, нейроциркуляторная дистония, нарушения в мочеполовой сфере, нейродермиты, различные болевые симптомы в области опорно-двигательного аппарата, мигрениобразные и вазовегетативные головные боли и другие "неясные" заболевания, которые достаточно широко распространены в общей медицинской (особенно амбулаторной) практике. Эти состояния, как правило, трудны для диагностики и лечения. За массивными сомато-вегетативными жалобами достаточно тяжело бывает обнаружить ангедонию и циркадно-витаальную симптоматику, необходимые для диагностики эндогенной депрессии. Отчасти это связано с алекситимическими сложностями у таких личностно своеобразных больных, отчасти с невниманием или непониманием со стороны терапевта. Вместе с тем, последовательное применение у таких больных антидепрессантов может привести к разительным результатам. Небольшие дозы мапротилина (25-50 мг/сут) особенно показаны в этих случаях, так как препарат редко вызывает нейровегетативные побочные явления.

Неплохие результаты были получены нами при применении мапротилина при таких малокурабельных вариантах депрессии, как обсессивно-фобический и анестетический, хотя в этих случаях препарат уступал кломипрамину. Обычно у таких резистентных больных мапротилин применяется в виде медленных (в течение 1,5-2,5 часов) внутривенных капельных вливаний (60 капель в минуту на 250-400 мл изотонического раствора или 5% раствора глюкозы). Начальная доза составляет 25-50 мг с последующим ежедневным повышением на 25 мг (1 ампула), максимальная - 100-150 мг/сут. Обычно делают 10-15 вливаний. В некоторых случаях для усиления эффекта в капельницу добавляют 25-75 мг кломипрамина. Внутривенные вливания

желательно проводить в условиях стационара, так как возможно развитие внезапных коллаптоидных явлений, которые возникают значительно реже, чем при применении трициклических антидепрессантов. В любом случае, после капельницы больной еще около часа должен находиться в горизонтальном положении.

Редукция симптоматики при анестетической депрессии в целом совпадает с таковой при применении кломипрамина. Успех терапии мапротилином обсессивно-фобических расстройств напрямую зависит от того, насколько они связаны с депрессивным аффектом. При этом навязчивости и фобии, как правило, имеют депрессивное содержание и возникают только в период обострения. Обычно это крайняя нерешительность, неуверенность в своих силах, действиях, больные опутаны различными суевериями и ритуалами, их постоянно преследуют мрачные мысли о болезни, боязнь острых предметов (возможных орудий суицида), высоты, закрытых помещений, людей и т.д. В тяжелых случаях возникают навязчивые мысли об определенном способе самоубийства. Вся эта симптоматика обязательно сопровождается безрадостным настроением, ощущением физического дискомфорта, сужением круга интересов, ангедонией и другой ядерной депрессивной симптоматикой. При обсессивно-компульсивных и фобических расстройствах в чистом виде, реакциях паники и других невротических и тревожных синдромах мапротилин, в отличие от кломипрамина и серотонинергических антидепрессантов, оказывает существенно меньший, как правило, симптоматический (анксиолитический) эффект. Однако, учитывая его лучшую толерантность, он довольно часто используется и у этого контингента больных.

Показана эффективность длительного, профилактического применения мапротилина у больных рекуррентной депрессией (Rouillon F. с соавт., 1989).

Отдельно следует отметить эффективность мапротилина при тяжелых, терапевтически резистентных апато-адинамических депрессивных состояниях, встречающихся, главным образом, при малопрогредиентном течении шизофрении, и особенно при простой форме. Эти депрессии характеризуются снижением настроения, апатией, вялостью, астеническими жалобами, безразличием ко всему, ослаблением инициативы и побуждений. В ряде случаев клиническая картина дополняется рудиментарными неврозоподобными (сенесто-ипохондрические, дисморфобические проявления), параноидными, кататоно-гебефренными или негативными (дефицитарными) расстройствами. Длительное (в течение 4-6 месяцев) применение мапротилина в средних дозах или его сочетание с дезингибирующими нейрорептиками (сульпирид, карпипрамин, флушпирилен, пенфлуридол и др.) приводит к заметному улучшению в состоянии больных, расширяются их контакты с окружающими, увеличивается

круг интересов, появляется желание выписаться из стационара, возрастает уверенность в своих силах, полностью редуцируется кататоническая симптоматика, значительно облегчается проведение социо-реабилитационных и психотерапевтических мероприятий. В результате такие больные после длительного нахождения в стационаре могут выписаться и адаптироваться в условиях амбулаторной терапии. Благоприятный эффект мапротилина у этого контингента больных подтверждает некоторое преобладание стимулирующих свойств над седативными. Интересно, однако, что обострение продуктивной психотической симптоматики у больных шизофренией при этом развивается крайне редко.

Мапротилин хорошо переносится больными и, по сравнению с трициклическими антидепрессантами, вызывает значительно меньше побочных эффектов. Это связано прежде всего с небольшой выраженностью холинолитических свойств. Препарат реже вызывает сухость во рту (около 20% случаев), запоры, нарушения аккомодации зрения или задержку мочеиспускания. Вместе с тем, особенно в первые дни приема, примерно у 20% больных возможно появление умеренной психомоторной заторможенности, сонливости, слабости, вялости, атаксических расстройств, которые проходят по мере адаптации к препарату.

На отдаленных этапах терапии мапротилин может вызывать нарушения проводимости в сердечной мышце, тахикардию, явления ортостатической гипотензии, головокружения, повышение веса тела, аллергические кожные реакции. Последние сопровождаются сильным зудом и наблюдаются в 2 раза чаще, чем при применении имипрамина или amitриптилина. Имеются также данные о его способности снижать порог судорожной активности, эпилептиформные припадки развиваются в 0,3% случаев. При применении в повышенных дозах препарат вызывает пароксизмальный синдром в 4 раза чаще, чем трициклические антидепрессанты. Поэтому суточную дозу у предрасположенных больных не рекомендуется поднимать выше 225 мг.

Мапротилин следует с осторожностью назначать больным, страдающим тяжелыми заболеваниями печени и почек, закрытоугольной глаукомой и аденомой предстательной железы. У больных с сердечно-сосудистой патологией необходимо проводить регулярный контроль артериального давления и ЭКГ.

Препарат не следует назначать больным с латентной пароксизмальной активностью или одновременно с антиконвульсантами при купировании или профилактике судорожного синдрома.

Прием мапротилина противопоказан в первые 3 месяца беременности, его следует ограничить также в период лактации, так как активные метаболиты препарата легко проникают в молоко кормящей матери и могут отразиться на состоянии новорожденного.

Противопоказано одновременное применение мапротилина с ингибиторами МАО, бета-блокаторами и симпатомиметическими моноаминами.

Миансерин (миансан, леривон, болвидон, норвал, атимил, толвон) - производное дибензопиразинаzepина. Механизм действия остается недостаточно ясным, поскольку препарат является крайне слабым блокатором обратного захвата как норадреналина, так и серотонина и дофамина, а также не ингибирует МАО. Более того, имеются данные, что в отношении серотонина он проявляет антагонистическую активность, сходную с ципрогептадином. В то же время препарат обладает сильной способностью (см. табл. 1.1.2) блокировать центральные пресинаптические альфа-1- и особенно альфа-2-адренорецепторы и при длительном применении вторично увеличивать высвобождение норадреналина. Кроме того, миансерин блокирует все три типа (С1, С2 и С3) серотониновых и Н1-гистаминовые рецепторы, а также оказывает сильное периферическое серотонинолитическое действие (Pinder R. M., 1991).

После приема внутрь препарат быстро всасывается, пик концентрации в крови достигается через 2-3 часа. Биодоступность миансерина составляет около 30%, что связано с сильно выраженным эффектом "первого прохождения" через печень. Период полувыведения варьирует от 17 до 48 часов и в среднем составляет 32 часа. Равновесная концентрация устанавливается через 2-3 недели непрерывного приема препарата. Миансерин метаболизируется в печени путем гидроксирования и в средних терапевтических дозах феномена индукции печеночных ферментов не вызывает. Выводится в основном с мочой в виде метаболитов и 20% - в неизмененном виде, около 20% дозы выводится также с желчью.

Профиль психотропной активности препарата состоит из сочетания тимоаналептического и седативного эффектов, поэтому он четко относится к группе антидепрессантов-седатиков (Руденко Г.Н., Музыченко А.А., 1987; Montgomery S.A. с соавт., 1991 и др.). По силе собственно тимоаналептического действия миансерин несколько уступает мапротилину (лудиомил), а тем более классическим трициклическим антидепрессантам (Cording-Tommel C., Zerssen D.V., 1982), и близок к отечественному тетрациклическому препарату - пиразидолу (см. рис. 1.4.2), но в отличие от него обнаруживает отчетливые анксиолитические и гипнотические свойства (Мосолов С.Н. с соавт., 1990). Препарат относится к "малым" антидепрессантам. По спектру психотропной активности препарат в целом больше похож на азафен. При применении миансерина в первую очередь ослабевают такие проявления как тревога, чувство внутреннего напряжения, дезактуализируются суицидальные мысли, быстро купируются расстройства сна.

Проведенные нами сравнительные исследования показали, что особенностью клинического действия миансерина является относительная быстрота наступления эффекта (при этом уже в первую неделю лечения происходит опережающее купирование тревоги, психомоторного возбуждения и расстройств сна) и преимущественное воздействие на умеренно выраженную тревожную и астено-вегетативную симптоматику. В этих случаях по глобальному тимоаналептическому эффекту он не уступал пиразидолу и мапротилину (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1991). Отдельные авторы указывают также на достаточную эффективность миансерина (леривона) при тоскливых депрессиях и наличие у него некоторых стимулирующих свойств (Вельтищев Д.Ю., Краснов В.Н., 1995). Точкой приложения миансерина служат неглубокие ажитированные формы циклотимических депрессий, инволюционная меланхолия, невротические и реактивные депрессии (Соррен А. с соавт., 1976), дистимические расстройства, а также тревожные состояния различного генеза. В этих случаях препарат не уступает бензодиазепиновым транквилизаторам (Hamous A., 1980; Modigh K., 1987).

Неплохие результаты достигаются при применении миансерина у амбулаторных депрессивных больных с сомато-вегетативными нарушениями, а также при чисто маскированных соматизированных депрессиях (Van Moffaert M. с соавт., 1983; Blacker R. с соавт., 1988). Показана профилактическая эффективность миансерина при рекуррентных депрессиях (Altamura A.C. с соавт., 1982). Имеются данные о способности препарата корригировать негрубую негативную симптоматику у больных шизофренией (Mizuki Y. с соавт., 1990 и др.) и уменьшать выраженность хронических болевых синдромов, в частности мигренозных головных болей (Pinder R.M., 1991; Burrows G., Judd F., 1992 и др.). Эти свойства, вероятно, связаны с антисеротониновым эффектом миансерина.

Миансерин применяется в дозах от 30 до 150 мг/сут, причем большей частью в виде однократного приема на ночь, поскольку он обладает достаточно длительным периодом полураспада и гипнотическим эффектом. Начальная доза составляет 30 мг/сут. Эффект обычно развивается через 1-2 недели лечения, при этом анксиолитическое действие опережает собственно тимоаналептическое. После достижения эффекта прием препарата продолжают еще в течение нескольких месяцев. Анальгезирующий эффект развивается при применении более высоких доз (200 мг/сут).

Препарат лишен холинолитического и кардиотоксического действия и применяется даже у больных с инфарктом миокарда. В начале лечения возможны сонливость, слабость, головная боль, тошнота. Реже встречаются ортостатическая гипотензия, артралгии, отеки, гинекомастия, нарушение функции печени, лейкопения, повышение веса тела и снижение порога судорожной активности.

Препарат следует с осторожностью применять у больных с недостаточностью функции печени и почек, а также с сахарным диабетом

Миансерин не рекомендуется применять в период беременности и сочетать с ингибиторами МАО.

Миртазапин (мепирзепин, ремерон) - близкий по химической структуре к миансерину (6-азамиансерин), препарат слабо блокирует обратный захват норадреналина, является антагонистом пресинаптических и постсинаптических альфа-2-адренорецепторов и постсинаптических С-2 и С-3-серотониновых рецепторов и, следовательно, избирательно потенцирует воздействие серотонина на С-1-серотониновые рецепторы (De Boer T. с соавт., 1994). Таким образом, препарат обладает смешанным норадреналин- и серотонинпозитивным действием и практически лишен адренолитических и холинолитических свойств, но обладает умеренным антигистаминным эффектом. В отличие от миансерина препарат мало влияет на альфа-1-адренорецепторы и не обладает периферическим серотонинолитическим действием.

Миртазапин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность составляет около 50%. Пик концентрации в крови достигается через 2 часа после приема таблеток. Равновесная концентрация устанавливается в течение 3-5 дней. 85% препарата связывается с белками плазмы крови. Деметилированный метаболит миртазапина обладает слабой фармакологической активностью. Изоэнзимы Р-450, по-видимому, не участвуют в метаболизме препарата, что позволяет избежать многочисленных взаимодействий (см.табл. 1.6.3). Период полувыведения из плазмы составляет 20-40 часов. Полностью доза выводится примерно через 4 дня, причем 85% с мочой и 15% с калом. Около 4% препарата может выводиться с мочой в неизменном виде.

Спектр психотропной активности миртазапина определяется умеренным тимоаналептическим эффектом с седативным компонентом. В клинике препарат обнаружил отчетливые анксиолитические и гипнотические свойства, поэтому в наибольшей степени показан при тревожных депрессиях различного генеза. Благодаря своему умеренному седативному действию препарат не актуализирует суицидальные мысли в процессе терапии. Контролируемые исследования при эндогенной депрессии показали, что по общей эффективности он не уступает amitриптилину, кломипрамину, доксепину, мапротилину и тразодону (Smith W.T. с соавт., 1990 и др.). Хорошие результаты были обнаружены при профилактическом применении миртазапина у больных униполярной формой эндогенной депрессии (Montgomery S.A. с соавт., 1992).

Миртазапин применяется в средних дозах 15-45 мг/сут. Начальная доза составляет 15 мг/сут, через 4 дня ее увеличивают до 30 мг/сут, через 10 дней при отсутствии эффекта ее можно увеличить до 45 мг/сут. В тяжелых случаях доза может быть увеличена до 60-80 мг/сут. Достаточно длительный период полувыведения позволяет назначать препарат один раз в сутки, как правило, на ночь. Эффект развивается

постепенно, обычно на 2-3-й неделе терапии, но лечение препаратом следует продолжать еще в течение 4-6 месяцев.

По сравнению с трициклическими антидепрессантами препарат хорошо переносится и поэтому может применяться у пожилых больных. Среди побочных явлений наиболее часто отмечаются преходящая дневная сонливость (исчезает в течение первой недели лечения по мере адаптации к препарату) и сухость слизистых оболочек полости рта. Препарат также может вызывать увеличение аппетита и веса тела.

Противопоказаниями к лечению препаратом являются почечная и печеночная недостаточность. Не рекомендуется применять миртазапин в сочетании с ингибиторами МАО и в период беременности.

Амоксапин (азедин, дефанил, моксадил, демолокс, омнипресс) - препарат сложной тетрациклической (по существу трициклической, т.к. один цикл присоединен вместо боковой цепи), дибензоксазепиновой структуры, деметилированный вариант нейролептика локсапина. Действует преимущественно на норадренергическую систему, при этом практически лишен холинолитических и антигистаминных свойств (см. табл. 1.1.2), но обладает дофаминблокирующей, адренергической активностью, а также отчетливой способностью блокировать С-2-серотонинергические рецепторы.

В спектре психотропной активности, наряду с умеренным тимоаналептическим действием, преобладают седативные и определенные антипсихотические свойства (за счет дофаминблокирующего действия его гидроксильного метаболита).

Применяется, в основном, при ажитированных психотических формах депрессий и депрессивно-бредовых состояниях, при которых оказывается полезным нейролептический компонент действия препарата. Анксиолитические свойства амоксапина с успехом используются также при лечении различных тревожных состояний, например, в рамках невротических и реактивных депрессий (Jensen H.V., Andersen J., 1989).

Средние терапевтические дозы составляют 200-300 мг в сутки, но могут быть увеличены до 600 мг. Период полувыведения составляет 8-14 (в среднем 10) часов, половина дозы основного активного метаболита выводится через 30 часов. Эффект развивается более быстро по сравнению с классическими трициклическими антидепрессантами: в среднем - через 1-2 недели лечения.

К этому же времени достигается максимум блокирующего дофаминовые рецепторы действия и могут появляться экстрапирамидные побочные явления (акатизия, дистонические реакции, дискинетические расстройства, галакторея и др.). Описано также развитие злокачественного нейролептического синдрома при передозировке препарата (Schwartz H.I, 1988). Среди других побочных эффектов достаточно часто наблюдаются запоры и ортостатическая гипотензия. Реже встречаются кардиотоксические нарушения, невропатии или токсическое воздействие на почки.

В. ПРЕПАРАТЫ ДРУГОЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Тразодон (дезерил, манеган, прагмарель, тразолан, триттико, трезин) - препарат сложной бициклической структуры (в боковой цепи имеются еще 2 цикла); производное триазолопиперидина. Механизм действия недостаточно ясен. Помимо преимущественной блокады обратного захвата серотонина, которая выражена слабее, чем у большинства других антидепрессантов, обладает отчетливыми альфа-адреноблокирующими, антисеротониновыми и некоторыми антигистаминными свойствами, что сближает его с миансерином, препарат лишен холинолитического действия (см. табл. 1.1.2) и имеет короткий период полураспада (5-10 часов).

В спектре психотропной активности преобладают седативный, анксиолитический и, в меньшей степени, антифобический эффекты, тимоаналептическое действие умеренное (см. рис. 1.4.2). Принадлежит к "малым" антидепрессантам. Применяется преимущественно при неглубоких тревожных депрессиях различного происхождения (эндогенные, невротические, реактивные, соматогенные), а также при дисфорических состояниях органического генеза, в том числе при деменции (Аведисова А.С., Гончаров В.Н., 1993; Price L.H. с соавт., 1988 и др.). Препарат хорошо зарекомендовал себя при соматизированных (маскированных) депрессиях, психосоматических заболеваниях и других психических расстройствах, встречающихся в общемедицинской практике (Blacker R. с соавт., 1988). Тразодон быстро нормализует нарушения сна, в том числе спровоцированные применением стимулирующих антидепрессантов. При этом увеличивается представленность медленноволновых стадий сна, парадоксальная фаза подавляется.

Действие препарата у трети больных развивается в течение первой недели лечения с отчетливого анксиолитического эффекта, а у 75% больных - в течение двух недель.

Рекомендуемые дозы варьируют от 300 до 600 мг/сут, при парентеральном применении - 400 мг (обычно препарат вводится в/в капельно на физиологическом растворе по 200 мг 2 раза в день). Учитывая легкий гипнотический и умеренный тимоаналептический эффекты препарата, хорошие результаты достигаются при сочетании его со стимулирующими антидепрессантами типа ингибиторов МАО (с осторожностью), дезипрамина или флуоксетина.

Несмотря на хорошую в целом переносимость препарата и его успешное использование у пожилых больных, при его применении иногда наблюдаются сонливость, сухость во рту, головокружения, утомляемость, понижение артериального давления, были описаны также ухудшение желудочковой проводимости, сердечные аритмии, развитие делирия, аноргазмия, приапизм (при увеличении длительности эрекции необходимо немедленно прекратить лечение) и

относительно частое появление симптомов раздражения желудочно-кишечного тракта. В отличие от трициклических антидепрессантов тразодон практически не вызывает увеличения веса тела и более безопасен при передозировке.

Препарат не рекомендуется применять у больных с инфарктом миокарда. Имеются данные о способности тразодона повышать уровень дигоксина в плазме крови.

Нефазодон (серзон) - по химической структуре и биохимическому действию близок к тразодону, но в меньшей степени влияет на альфа-1-адренергические и гистаминовые рецепторы и в то же время оказывает сильное блокирующее влияние на пресинаптические и постсинаптические 5₂-серотонинергические рецепторы. Период полувыведения составляет 2-4 часа.

Препарат обладает широким спектром антидепрессивного действия, хотя по силе собственно тимоаналептического эффекта уступает классическим антидепрессантам. Седативный компонент действия выражен слабее, чем у тразодона. Препарат оказывает слабый снотворный эффект, практически не редуцируя парадоксальную фазу сна (Pies R.W., Shader R.I., 1994).

Нефазодон обычно применяется 2-3 раза в день в дозах 400-600 мг/сут, начальная доза составляет 100 мг 2 раза в сутки.

Препарат хорошо переносится, не вызывает, подобно тразодону, явлений приапизма. Среди побочных явлений наиболее часто встречаются сухость во рту, тошнота, сонливость, головокружение, запоры. Лекарственные взаимодействия определяются тем, что нефазодон активно метаболизируется по оксидативному пути через ферментную систему цитохромов P450IIIА4 (см.табл.1.6.3).

Бефуралин - бициклический препарат, производное кумариловой кислоты (бензилпиперазин), оказывает прямое активирующее действие на центральные норадренергические нейроны, слабо блокирует обратный захват норадреналина и серотонина, не обладает холинолитическими и антигистаминными свойствами, угнетает активность фосфодиэстеразы ЦАМФ, фермента, разрушающего циклический аденозинмонофосфат.

В спектре психотропной активности преобладают тимоаналептический и стимулирующий эффекты. Применяется при различных депрессиях, в том числе эндогенных, сопровождающихся заторможенностью. Улучшение наступает уже на первой неделе лечения (Conti L. с соавт., 1988).

Применяемые дозы варьируют от 100 до 300 мг/сут.

Побочные эффекты выражены незначительно.

Вилоксазин (вивалан, вицилан, виварит, эмовит) - моноциклический препарат, производное морфолина (пирокатехола), близкое

по химической структуре к некоторым бета-блокаторам, тормозит обратный захват моноаминов в значительно меньшей степени, чем имипрамин, однако активизирует норадренергическую систему путем прямой стимуляции постсинаптических рецепторов, особенно бета-адренергических. Кроме того, виллоксазин проявляет определенную дофаминергическую активность, но лишен антигистаминных и холинолитических свойств.

Особенностью психотропного действия является сочетание тимоаналептического и стимулирующего эффектов, по выраженности которых препарат приближается к имипрамину (Dahl C.B., Gotestam K.G., 1989). Виллоксазин наиболее показан при типичных меланхолических депрессиях эндогенного круга, включая инволюционные, в психопатологической структуре которых преобладает заторможенность, т.е. апато-адинамическая и астено-анергическая симптоматика. При тревожных и бредовых депрессиях ажитация или продуктивная симптоматика могут усиливаться. Назначение препарата в вечернее время иногда вызывает нарушение засыпания.

Развернутый антидепрессивный эффект развивается в начале второй недели лечения, а стимулирующий уже в первые дни. Никакой корреляции между содержанием препарата в плазме крови и его клинической эффективностью найдено не было. Период полувыведения достаточно короткий, по данным разных авторов, он варьирует от 3,5 до 11 часов, и, следовательно, суточную дозу следует делить на 3 приема.

Средние терапевтические дозы составляют 150-300 мг/сут. При необходимости доза может быть повышена до 400 мг.

Среди побочных явлений наиболее часто встречаются тошнота, рвота, сухость слизистых оболочек рта и головная боль. Реже отмечаются изжога, нарушения аккомодации зрения, физическая слабость, тремор, кожные аллергические реакции, тахикардия, изменения на ЭКГ. В целом побочные явления выражены меньше, чем у имипрамина. По некоторым данным препарат обладает противосудорожной активностью и его можно сочетать с ингибиторами MAO. Виллоксазин может увеличивать содержание в плазме крови карбамазепина и вызывать токсические реакции.

Венлафаксин (эффексор) - производное фенетиламина (рацемическая смесь изомеров), структурно новый препарат, который одновременно блокирует обратный захват как норадреналина, так и серотонина и практически не действует на мускариновые, гистаминовые и альфа-адренергические рецепторы. В эксперименте вызывает наиболее быстрое среди других антидепрессантов снижение чувствительности бета-адренергических рецепторов.

Период полувыведения препарата составляет 5 часов (его активного метаболита - 11 часов), поэтому дозу препарата распределяют

равномерно на 2-3 приема. По сравнению с другими антидепрессантами только 30% препарата связывается с белками крови. В отличие от серотонинергических препаратов венлафаксин слабо угнетает ферментативную систему цитохромов P450IID6 и равновесная концентрация устанавливается значительно быстрее, через 3 дня непрерывного приема препарата.

Спектр психотропной активности определяется отчетливым тимоаналептическим действием со слабым седативным компонентом. По общей эффективности при эндогенных депрессиях препарат не уступает классическим трициклическим антидепрессантам и несколько превосходит селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, в частности флуоксетин (Clerc G.E., 1993). Действие венлафаксина развивается уже через 1-2 недели после начала терапии (Guelfi J.D., 1992). В течение первой недели терапии в дозе 375 мг/сут эффект наблюдался у 20% больных, в течение второй недели - у 30%, поэтому препарат можно отнести к тахитимоаналептикам, т.е. антидепрессантам быстрого действия.

Применяемые дозы колеблются от 75 до 375 мг/сут., в среднем - 200-250 мг/сут. После достижения эффекта дозы препарата снижают постепенно (обычно в течение 2 недель), чтобы избежать развития явлений отмены.

По сравнению с трициклическими антидепрессантами побочные явления выражены значительно меньше и приближаются к таковым у серотонинергических препаратов. Наиболее часто (у 10-20% больных) встречаются тошнота, сухость во рту, сонливость, головокружения, повышенная потливость, запоры, нарушения в половой сфере, слабость, раздражительность, анорексия. Большинство перечисленных побочных явлений самостоятельно исчезают по мере адаптации к препарату в течение первой недели терапии. У 5% больных при применении дозы выше 200 мг/сут отмечается довольно устойчивое повышение артериального давления, что требует снижения дозы или отмены препарата.

Следует избегать сочетанного применения венлафаксина с ингибиторами MAO.

Кловаксамин - хлорзамещенный аралкилкетон, близок по химической (моноциклической) структуре и фармакологическим свойствам к известному серотонинергическому антидепрессанту - флуоксамину, но в отличие от него блокирует не только обратный захват серотонина, но и норадреналина (Bradford L.D. с соавт., 1987).

Психотропное действие включает отчетливый тимоаналептический и анксиолитический эффект, близкие к таковым у амитриптилина и доксемина (Lodge G.J., Freeman H.L., 1986).

Период полувыведения препарата составляет 9,5 часов. Средние терапевтические дозы варьируют от 100 до 300 мг/сут.

Побочные явления такие же, как и у флувоксамина.

Медифоксамин (кледналь, гердаксил) - моноциклическое производное дифеноксизтиламина, блокирует преимущественно обратный захват норадреналина и, в меньшей степени, дофамина; холинолитические свойства отсутствуют.

Спектр психотропной активности складывается из умеренно выраженного тимоаналептического и анксиолитического эффектов. Применяется, главным образом, при неглубоких экзогенных и невротических депрессиях, инволюционной меланхолии и других тревожных состояниях различного генеза (Delaunay J. с соавт., 1982).

Средние терапевтические дозы составляют 100-300 мг/сут.

Побочные эффекты незначительны.

Мидалципран (милнаципран) - моноциклическое производное карбоксамида, в равной степени тормозит реаптейк норадреналина и серотонина, лишен холинолитического действия.

Относится к антидепрессантам широкого спектра действия, обладает умеренным тимоаналептическим, анксиолитическим и несколько меньшим стимулирующим эффектом (Ansseau M. с соавт., 1989).

Средние терапевтические дозы варьируют от 100 до 400 мг/сут. Препарат хорошо переносится. При применении высоких доз могут появляться тошнота и рвота.

Томоксетин - препарат моноциклической структуры, производное бензепропанамина, избирательно блокирует обратный захват норадреналина, холинолитическое действие отсутствует. В спектре психотропной активности преобладают тимоаналептический и стабилизирующий эффекты, которые обнаруживаются уже в первую неделю лечения. Применяется при заторможенных формах депрессий. После достижения стабильной концентрации в крови период полувыведения составляет 19 часов. Средние терапевтические дозы варьируют от 20 до 90 мг/сут (Chouinard G. с соавт., 1985).

Побочные эффекты редки. При применении высоких доз появляются симптомы гиперстимуляции - нарушается сон, усиливается жажда, повышается артериальное давление, развивается тахикардия.

Ролипрам - моноциклический препарат, производное пирролидона, ингибитор ЦАМФ-фосфодиэстеразы, фермент - разрушающего циклический аденозинмонофосфат, центральная серотонинергическая и холинолитическая активность отсутствуют. Механизм действия недостаточно ясен - предположительно, стимулирующее влияние на норадренергическую систему и воздействие на опиатные рецепторы.

В клинических условиях при типичных эндогенных депрессиях ролипрам обнаружил отчетливое тимоаналептическое действие,

не уступающее по силе амитриптилину и имипрамину (Eckmann F. с соавт., 1988; Nebenstreit G.F. с соавт., 1989).

Цефедрин - цианэтилированное моноциклическое производное эфедрина, оригинальный отечественный препарат, разработанный в Новокузнецком научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (Соколов Д.В. и др., 1980). По ряду фармакологических характеристик близок к классическим трициклическим антидепрессантам, но обладает слабой холинолитической активностью. Механизм действия, по аналогии с эфедрином, частично, по-видимому, связан с высвобождением норадреналина из депонированных гранул.

В спектре психотропной активности сочетаются умеренное тимоналептическое и отчетливое стимулирующее действие. Препарат относится к "малым" антидепрессантам. Цефедрин применяется при различных вариантах неглубоких депрессий с четким апатическим радикалом, моторной и идеаторной заторможенностью.

Терапию начинают с 75-100 мг/сут, дозу наращивают постепенно до 400-600 мг/сут. Эффект обычно наступает на 2-3-й неделе лечения, хотя психостимулирующее действие проявляется уже в первые дни терапии.

В большинстве случаев цефедрин хорошо переносится, иногда могут наблюдаться сухость во рту, запоры, явления гиперстимуляции в виде бессонницы и усиления ажитации.

К числу противопоказаний относятся печеночная и почечная недостаточность, сердечная декомпенсация.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕАПТЕЙКА СЕРОТОНИНА (СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ)

Флуоксетин (прозак, фонтекс, окседеп, продеп) - препарат моноклической структуры, производное фенилпропиламина, селективный ингибитор реаптейка серотонина, полностью лишенный антигистаминного, холинолитического и адренолитического эффектов классических антидепрессантов (см. табл. 1.1.2) и, следовательно, не оказывающий гипотензивного действия и не вызывающий нарушений сердечной проводимости.

При приеме внутрь препарат быстро всасывается (его биодоступность составляет около 70%) и 90% его связывается с белками плазмы. Пик концентрации в крови после приема однократной дозы наступает через 6-8 часов. Равновесная концентрация достигается только в течение нескольких недель после непрерывного приема. Флуоксетин, и особенно его метаболит норфлуоксетин, имеют крайне длительный период полураспада (первый - 60-70 часов, второй - 200-300 часов). Поэтому в случае, например, проведения последующего курса лечения ингибиторами MAO с целью избежать развития "серотонинового" синдрома необходимо делать более длительный (до 5 недель), чем обычно, перерыв в лечении. Кроме того, при длительном применении в постоянной дозе возможна кумуляция препарата. Флуоксетин интенсивно метаболизируется в печени и большей частью выводится почками.

Препарат обладает отчетливым тимоаналептическим действием с преимущественно стимулирующим компонентом и особенно эффективен при обсессивно-фобической симптоматике. Применяется в основном при депрессиях невротического уровня, в том числе соматизированных и дистимических нарушениях и неглубоких эндогенных депрессиях с заторможенностью (Reimber F.W. с соавт., 1984; Вовин Р.Я. с соавт., 1992; Dunlop S., 1990 и др.). В последнем случае контролируемые исследования разницы в общей клинической

эффективности флуоксетина и имипрамина не обнаружили (Young с соавт., 1987; В.В.Калинин, 1994).

Собственные исследования показали, что флуоксетин по спектру своей психотропной активности относится к типичным антидепрессантам, первичное действие которых адресуется к витально измененному аффекту тоски, сопровождающемуся идеями малоценности и самоуничтожения (С.Н.Мосолов с соавт., 1994). При этом наибольший эффект обнаруживается при заторможенных, в том числе апато-анергических формах депрессий. Редукция симптоматики развивается достаточно гармонично, постепенно редуцируется апатический депрессивный аффект, сомато-вегетативные проявления, идеи малоценности и другие симптомы. По сравнению с другим серотонинергическим препаратом - флувоксамином, флуоксетин был несколько более эффективен, хотя в начале терапии мог усиливать нарушения сна, что коррелировало с последующим общим благоприятным результатом (Вовин Р.Я. с соавт., 1992). Учитывая хорошую переносимость и длительный период полувыведения, в последнее время препарат стал все шире применяться в качестве профилактического средства при рекуррентных депрессиях (Montgomery S.A. с соавт., 1988; 1994; Altamura A.C., Percudani M., 1993 и др.).

При биполярном течении заболевания препарат нередко вызывает инверсию фазы. При тревожных депрессиях флуоксетин может усиливать ажитацию, обострять бессонницу и провоцировать суицидальные тенденции. Однако, при нерезко выраженных тревожных депрессиях невротического уровня препарат в стандартной дозе оказывает отчетливый транквилизирующий эффект (Scotto, 1990).

В последние годы круг показаний для применения флуоксетина существенно расширился за счет обсессивно-фобических расстройств (Jenike с соавт., 1989), синдрома предменструального напряжения, личностной патологии, сопровождающейся чрезмерной раздражительностью, вспышками агрессивности и некоторых других психопатологических нарушений, происхождение которых связывают с дефицитом серотонина (Stone A. с соавт., 1990; Markowitz P. с соавт., 1991; Cornelius J.R., et al., 1991 и др.). В связи с широтой спектра клинического действия и относительной безопасностью применения препарат приобрел за рубежом высокую популярность и является в настоящее время наиболее часто назначаемым антидепрессантом в США.

Препарат применяется 1 раз в день или 1 раз в 2-3 дня в средних дозах от 20 до 40 мг утром вместе с пищей. Стандартная доза составляет 20 мг/сут. Реже доза повышается до 80 мг/сут. Некоторые больные пожилого возраста положительно реагируют при применении небольших доз флуоксетина - 5-10 мг/сут.

Первые признаки клинического эффекта развиваются к концу первой недели лечения, но в полной мере, как у трициклических антидепрессантов, он проявляется лишь через 3-4 недели терапии и

постепенно нарастает еще в течение нескольких недель (до 2-3 месяцев лечения). У некоторых больных эффект может развиваться только через 8-12 недель терапии (Nierenberg A.A., 1994).

При нервной булимии препарат назначается по 20 мг 3 раза в день (60 мг/сут).

При повышенных дозах (около 80 мг) достаточно часто появляются побочные явления в виде тошноты, рвоты и других диспептических расстройств, головокружений, головных болей, неусидчивости, раздражительности, тремора, бессонницы, связанных с сильной серотонинергической активностью препарата. В единичных случаях отмечаются кожные аллергические реакции и артропатии, что требует немедленной отмены препарата. У некоторых больных развивается анорексия и снижение веса тела, а также снижение уровня натрия в крови. Достаточно часто встречаются жалобы на нарушение половой функции (снижение либидо, преждевременная эякуляция, задержка оргазма).

Флуоксетин является достаточно мощным ингибитором активности ферментов цитохромов P450IID6 и отчасти P450IIIА4, а потому может увеличивать клиренс, период полувыведения и содержание в крови всех метаболизирующихся через них лекарственных средств (см. табл. 1.6.3). Так, при сочетании флуоксетина с трициклическими антидепрессантами необходимо иметь в виду, что он может повышать их содержание в плазме крови, а при сочетании с нейролептиками возможно усиление экстрапирамидной симптоматики. Препарат может удлинять период полувыведения диазепам, альпразолам, барбитуратов, усиливая их седативные эффекты. В то же время препарат уменьшает анксиолитическое действие буспирона.

Флуоксетин увеличивает также уровень в крови карбамазепина и вальпроата, что может вызвать токсические реакции. Отдельные взаимодействия (отеки, головные боли, тошнота, приливы) отмечены при применении препарата с блокаторами кальциевых каналов (верапамил, нифедипин).

Необходимо избегать сочетанного применения препарата с ингибиторами МАО, а при последовательном применении делать в лечении соответствующий перерыв - 2 недели после ингибиторов МАО и 5 недель - после флуоксетина.

Ввиду длительного периода полувыведения из организма препарат нужно с осторожностью применять у больных с заболеваниями печени и почек. Не следует применять препарат при беременности и в период лактации, а также у детей, больных эпилепсией и при повышенной чувствительности к нему.

Фемоксетин (малексил) - моноциклическое производное фенилпиперидина, обладает сильной избирательной способностью блокировать обратный захват серотонина и слабо влияет на постсинаптические рецепторы.

В клинике обнаружил отчетливую тимоаналептическую активность в сочетании с анксиолитическим компонентом и нашел применение при лечении тревожных депрессий средней тяжести, невротической тревоги и мигрениобразных головных болей (Suominen J. с соавт., 1988).

Период полувыведения препарата составляет 22 часа. Средние терапевтические дозы колеблются от 200 до 600 мг/сут. Побочные эффекты встречаются редко.

Флувоксамин (флуксифрал, феварин, фаверин, думирокс, авоксин, мироксим) - препарат моноциклической структуры, производное аралкилкетона, является сильным ингибитором обратного захвата серотонина, но не оказывает холинолитического, антигистаминного и адренолитического действия (см.табл. 1.1.2) и, следовательно, не вызывает гипотензивных и кардиотоксических побочных явлений.

Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, 80% его связывается с белками крови, его биодоступность - около 90%. Период полувыведения составляет 19-22 часа, равновесная концентрация при непрерывном приеме достигается только через 2 недели. Препарат не имеет активных метаболитов. 90% введенной дозы выводится через почки, но только 4% - в неизменном виде.

В спектре психотропной активности преобладают умеренно выраженные тимоаналептический, анксиолитический и особенно вегетостабилизирующий эффекты. Хотя препарат может оказывать быстрый эффект при тяжелых, в том числе суицидоопасных депрессиях (Wilde M.I. с соавт., 1993), в основном он применяется при неглубоких и средней тяжести эндогенных и невротических депрессиях, но более эффективен при соматизированных и маскированных депрессиях, а также состояниях, сопровождающихся обсессивно-фобической симптоматикой (Price L. с соавт., 1987; Wilde M.I. с соавт., 1993). По общей эффективности к концу курса терапии препарат несколько уступает флуоксетину (Вовин Р.Я. с соавт., 1992). Имеются данные об эффективности флувоксамина при реакциях паники и болевых синдромах, а также при коррекции негативной симптоматики у больных шизофренией (Silver H., Nassar A., 1992 и др.). Учитывая высокую переносимость, препарат хорошо зарекомендовал себя в гериатрической практике.

Клинический эффект наступает обычно через 2-3 недели лечения, а у некоторых больных позднее (через 4-6 недель), при обсессивно-фобических расстройствах - через 4-8 недель.

Применяемые дозы обычно варьируют от 100 до 200 мг/сут, но при необходимости могут быть увеличены до 300-400 мг/сут. Поскольку период полураспада достаточно длителен, препарат рекомендуется назначать в виде однократного вечернего приема. Если суточная доза больше 100 мг, ее можно разделить на 2 приема.

Среди побочных эффектов замечены гепатотоксическое действие (повышение уровня печеночных ферментов в крови), головные боли, сухость во рту, нарушение аккомодации зрения, запоры, потеря аппетита, тремор, слабость, вялость и повышенная сонливость - 6,5% (при применении высоких доз), усиление тревоги наблюдалось только в 1,5% случаев, но наиболее часто (до 16%) встречаются диспептические расстройства (тошнота, рвота). К сожалению, в последнее время при применении флувоксамина были также описаны несколько случаев развития судорожного синдрома (Wilde M.I. с соавт., 1993).

Препарат удлиняет период выведения лекарств, метаболизирующихся в печени путем деметилирования посредством цитохрома P450IA2 (см. табл. 1.6.3). К ним прежде всего относятся классические антидепрессанты - третичные амины: амитриптилин, кломипрамин, имипрамин. Кроме того, он потенцирует действие алкоголя, может вызвать повышение концентрации в крови пропранолола, варфарина и теофиллина.

Флувоксамин не рекомендуется применять у детей, у женщин в период лактации, у больных эпилепсией и одновременно с ингибиторами MAO, а также при нарушении функции печени и почек.

Циталопрам (ципрамид, ципрам, серопрам) - производное изобензофурана бициклической структуры, избирательно тормозит нейрональный захват серотонина.

Препарат быстро всасывается и только 80% его связывается с белками крови, что выгодно отличает его от других серотонинергических антидепрессантов. Пик концентрации в плазме крови достигается через 2-4 часа после приема таблеток. Биодоступность препарата близка к 100%. Период его полувыведения из плазмы составляет 33 часа, и поэтому он обычно применяется в однократной дозе 20-60 мг/сут (в среднем 20-40 мг).

Циталопрам обладает умеренными тимоаналептическими свойствами со стимулирующим компонентом и не вызывает холинолитических и кардиотоксических побочных явлений. Применяется преимущественно при циклотимических и невротических депрессиях (дистимиях). Циталопрам хорошо зарекомендовал себя также при панических реакциях и других тревожных синдромах, обсессивно-фобических расстройствах, атипичных депрессиях, в том числе сопровождающихся дисфорическими явлениями. Высокая эффективность препарата (до 60%) была обнаружена при лечении депрессий у больных пожилого и старческого возраста (Gottfries C.G. с соавт., 1992). При этом отмечалось не только улучшение настроения, повышение работоспособности и уменьшение утомляемости, но и улучшение интеллектуальных функций. Неплохие результаты были получены при сочетанном применении циталопрама и лития при терапевтически резистентных

депрессиях (Baumann P. с соавт., 1993). Показана профилактическая эффективность циталопрама при рекуррентных депрессиях (Montgomery S.A. с соавт., 1993).

При проведении внутривенных инфузий ампулы (40 мг/мл) растворяются в 250 мл физиологического раствора или 5% растворе глюкозы. Капельные вливания проводятся медленно (в течение 2 часов).

Препарат хорошо переносится больными. Из побочных явлений наиболее часто встречаются тошнота, боли в животе, усиление перистальтики, диарея, сухость во рту и другие диспептические жалобы, а также повышенная потливость, тремор, дневная сонливость. Большая часть их исчезает по мере адаптации к препарату через 1-2 недели терапии.

Препарат не угнетает активность печеночных ферментов и поэтому может с успехом сочетаться с другими психотропными и непсихотропными лекарственными средствами, за исключением ингибиторов MAO. Вместе с тем, потенциально возможны взаимодействия с препаратами, ингибирующими ферментативную активность цитохрома P450C19 (диазепам, пропранолол, барбитураты, омепразол и др.) (см. табл. 1.6.3). В частности, описано взаимодействие циталопрама с тримипрамином (Baumann P., Bertschy G., 1993).

Сертралин (золот, люстрал) - препарат бициклической структуры, производное нафтиламина, является мощным селективным ингибитором реаптейка серотонина и не вызывает блокаду мускариновых, серотониновых, адренергических и ГАМК-ергических рецепторов (см. табл. 1.1.2). Поэтому препарат практически не обладает холинолитическими, кардиотоксическими и седативными свойствами.

Пик концентрации в крови достигается через 6-8 часов после приема внутрь. Биодоступность препарата составляет около 44% и повышается при одновременном приеме с пищей, поэтому его рекомендуется принимать во время еды. Связывание с белками плазмы составляет 98%. Сертралин активно метаболизируется в печени, но не имеет активных метаболитов. Период полувыведения из плазмы составляет около 26 часов, а его деметилированного метаболита - 62-109 часов. Образующиеся метаболиты выводятся с мочой и калом в равных соотношениях. Только небольшая часть препарата выводится в неизменном виде с мочой.

Основу профиля психотропной активности составляет отчетливое тимоаналептическое действие со слабым стимулирующим компонентом. Хотя первые признаки улучшения развиваются уже к концу 1-й недели терапии, для достижения очевидного эффекта необходимо 3-4 недели, а иногда 6-8 недель. Эффект усиливается по мере продолжения лечения. По темпу редукции депрессивной симптоматики препарат несколько уступает флуоксетину. У больных с биполярным течением иногда отмечается инверсия фазы.

Несмотря на практически полное отсутствие седативного эффекта, сертралин оказывает положительное влияние у больных с тревожными депрессиями и нарушениями сна (Мосолов С.Н. с соавт., 1994). При этом редукция тревоги происходит значительно быстрее, чем при применении флуоксетина. В случае смешанного анксиозно-тоскливого аффекта параллельно редуцируются витальные проявления, а вслед за этим нормализуется настроение, происходит нарастающие психической активности, исчезают суицидальные мысли и соматоформные нарушения.

В небольших дозах (до 100 мг/сут) препарат применяется в профилактических целях при рекуррентных депрессиях. Число рецидивов при этом снижается (по сравнению с плацебо) на 30% (Doogan B.P., Caillard V., 1988; Montgomery S.A., 1991).

По некоторым данным, препарат особенно эффективен при соматизированных и атипичных депрессиях с явлениями булимии и увеличением веса тела. Кроме того, сертралин применяется для лечения обсессивно-фобических расстройств (Chouinard G. с соавт., 1990; Greist J. с соавт., 1992). В этих случаях лучший эффект достигается при применении 150-200 мг препарата в сутки в течение 8-12 недель. При тяжелых эндогенных депрессиях, как и другие серотонинергические антидепрессанты, сертралин несколько уступает классическим трициклическим антидепрессантам, и прежде всего кломипрамину (Vech с соавт., 1993 и др.).

Поскольку период полураспада препарата составляет около суток, препарат можно применять в однократной дозе 50-200 мг/сут (минимальная доза составляет 50 мг/сут, средняя - 100 мг/сут). В случае необходимости дозу увеличивают на 50 мг/сут 1 раз в неделю. После достижения клинического эффекта в том же темпе ее постепенно снижают. Для профилактических целей достаточно применения 50-100 мг/сут.

В целом, препарат хорошо переносится и поэтому может безопасно применяться у пожилых лиц или при сопутствующей соматической патологии без снижения эффективной дозы (50-200 мг/сут). Среди отмеченных побочных реакций наиболее часто встречаются сухость во рту, тошнота, диарея, диспептические явления, нарушение половой функции у мужчин (задержка эякуляции), тремор и потливость.

Не рекомендуется применять сертралин при беременности, явлениях гиперчувствительности к препарату, совместно с ингибиторами МАО, а также у больных с нарушением функции печени и почек. При сочетании с солями лития могут усиливаться серотонинергические побочные явления.

Пароксетин (паксил, дероксат, аропакс, сероксат) - производное пиперидина, препарат сложной бициклической структуры, по

стереохимической конфигурации близкий к четырехциклической, является мощным и наиболее специфическим блокатором обратного захвата серотонина среди селективных серотонинергических антидепрессантов и введен в клиническую практику в самое последнее время. Как и другие препараты этой группы, он мало влияет на основные рецепторные системы, за исключением мускариновых и, следовательно, обладает умеренным холинолитическим действием (см. табл. 1.1.2).

При приеме внутрь пароксетин быстро всасывается, биодоступность препарата - около 64%. Пик концентрации в плазме крови достигается через 5 часов, равновесная концентрация при ежедневном приеме 30 мг - через 10 дней. Период полувыведения варьирует от 16 до 21 часов. 95% препарата связывается с белками плазмы. Препарат метаболизируется в печени, однако активные метаболиты отсутствуют. 64% введенной дозы выводится почками и 36% с желчью в виде метаболитов, только 1-2% выводится в неизменном виде.

Главными составляющими профиля психотропной активности препарата являются тимоаналептическое и анксиолитическое действие при достаточно отчетливом стимулирующем эффекте. Препарат в равной степени эффективен как при классических эндогенных, так и при невротических и реактивных депрессиях. В отличие от других антидепрессантов нового поколения, пароксетин может с успехом применяться в тяжелых случаях (как при тоскливых, так и при заторможенных вариантах), не уступая по эффективности имипрамину и даже опережая его в скорости действия (1-2 недели лечения). Редукция симптоматики постепенно нарастает на протяжении нескольких недель и даже месяцев терапии. Более того, препарат нередко оказывается эффективным у резистентных к трициклическим антидепрессантам больных (Tyrer P. с соавт., 1987; Gagliano C.A. с соавт., 1989).

Показана эффективность пароксетина при профилактическом применении у больных униполярной депрессией (Montgomery S.A., Dunbar G., 1993; Claghorn J.L., Feighner J.P., 1993). Препарат обладает также хорошим эффектом при тревожных состояниях с депрессивной симптоматикой и по сравнению с флуоксетином не вызывает гиперстимуляции, усиления ажитации или нарушений сна (Birgows G. с соавт., 1988). Пароксетин существенно редуцирует суицидальные мысли. Имеются данные о способности препарата улучшать сон депрессивных больных уже на ранних этапах лечения, не вызывая при этом дневной сонливости или заторможенности. Положительный эффект пароксетина обнаружен также при болевом синдроме у больных с диабетической нейропатией.

Отсутствие активных метаболитов и относительно небольшой период полураспада обеспечивают хорошую переносимость и

безопасность его применения даже у лиц пожилого возраста. Применяемые дозы колеблются от 10 до 40 мг/сут, реже 60-80 мг/сут. Повышенные дозы должны проводиться крайне постепенно - 10 мг в неделю. Наиболее оптимальной дозой, обеспечивающей практически полное отсутствие побочных явлений и высокую терапевтическую эффективность, считается 20 мг (прием с пищей утром 1 раз в сутки). При превышении этой дозы чаще других побочных явлений встречаются тошнота, сухость во рту, запоры и другие диспептические расстройства, сонливость, нарушения сна, потливость, нарушения аккомодации зрения. Препарат может увеличивать содержание трициклических антидепрессантов в плазме крови и вызывать другие лекарственные взаимодействия, связанные с ингибированием ферментативной системы цитохрома P450IID6 (см. табл. 1.6.3).

Противопоказано сочетанное применение пароксетина с ингибиторами MAO, триптофаном и варфарином, а также у больных с явлениями почечной и печеночной недостаточности и повышенной чувствительностью к препарату. Препарат не рекомендуется применять в период беременности и лактации.

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Аминептин (сюрвектор), препарат дибензоциклопентеновой трициклической структуры, в отличие от амоксапина оказывает преимущественно стимулирующее влияние на дофаминергическую систему (блокирует обратный захват дофамина), а в высоких дозах блокирует реаптейк серотонина. Полностью лишен холинолитических свойств. Действие препарата развивается за счет повышения чувствительности дофаминовых рецепторов, которое наступает постепенно (через 2-3 недели лечения). Аминептин увеличивает внутриклеточное содержание дофамина в мезолимбокортикальных структурах мозга (Garattini S., 1993). При длительном применении препарат посредством стимуляции пресинаптических альфа-2-адренорецепторов облегчает высвобождение норадреналина.

Аминептин обладает отчетливыми тимоаналептическими, и особенно стимулирующими свойствами, и поэтому его не рекомендуется применять при ажитированных депрессиях. Существенно уступая по силе тимоаналептического эффекта другим трициклическим антидепрессантам, препарат применяется в основном амбулаторно при депрессиях невротического уровня, сопровождающихся идеомоторной заторможенностью, а также ипохондрической или обсессивной симптоматикой (Dahl C.B., Gotestam K.G., 1989). Вместе с тем, L. Rampello с соавт. (1991) показал, что при заторможенных депрессиях аминептин превосходит по эффективности кломипрамин. У респондеров было обнаружено снижение в церебро-спинальной жидкости фонового уровня гомованилиновой кислоты (ГВК) - продукта метаболизма дофамина.

Действие препарата обычно развивается быстро (первая неделя лечения) и обнаруживается, прежде всего, в виде психомоторной активации. Период полувыведения препарата - около 24 часов. Средние дозы составляют 100-300 мг в сутки. В тяжелых случаях доза может быть увеличена до 500 мг.

Препарат хорошо переносится и поэтому может быть рекомендован пожилым больным. Аминептин может провоцировать развитие кожных воспалительных заболеваний (фурункулез) и вызывать аллергический гепатит с повышением печеночных ферментов и появлением желудочно-кишечной симптоматики, а также нарушать половую функцию у мужчин. В первые дни применения возможно усиление тревоги, появление раздражительности, бессонницы, сердцебиения и ортостатической гипотензии.

Препарат противопоказан при хорее Гентингтона, почечной и печеночной недостаточности, не рекомендуется комбинация с ингибиторами МАО.

Номифензин (аливал, линамифен, пситон, меритал) - препарат бициклической структуры, производное изохинолина, является сильным блокатором нейронального захвата дофамина и норадреналина, оказывает слабое антигистаминное и холинолитическое действие, но умеренное адренолитическое. В спектре психотропного действия преобладают, прежде всего, отчетливый стимулирующий и умеренный тимоаналептический эффекты. Номифензин может усиливать агитацию и бессонницу. Хороший эффект номифензин оказывает при невротических и реактивных депрессивных состояниях, сопровождающихся заторможенностью, апатией, астенией. Обладает антипаркинсоническими свойствами. Улучшение обычно отмечается в течение первой недели лечения.

Применяемые дозы варьируют в широких пределах от 50 до 200 мг в сутки. Препарат обладает коротким периодом полураспада (2-4 часа), что требует более частого его введения. Среди побочных эффектов могут наблюдаться явления акатизии, тошнота, тахикардия, бессонница, усиление агитации.

В последнее время у номифензина были обнаружены более серьезные гепато- и гематотоксические (гемолитическая анемия) побочные эффекты, что явилось причиной изъятия его в 1986 году из продажи. К сожалению, препарат линамифен зарегистрирован в России и вновь вошел в последнее издание справочника по зарубежным лекарственным средствам, предлагаемым на нашем рынке (Видадь, Астрафармсервис, 1995).

Бупропион (велбутрин, амфebutамон) - моноциклический фениламинокетон (обладает структурным сходством с амфетамином), блокирует преимущественно обратный захват дофамина и вторично (при длительном применении) оказывает стимулирующее норадренергическое влияние, по-видимому, за счет повышения чувствительности постсинаптических адренергических рецепторов. Прямого воздействия на моноаминовые нейрорецепторы не оказывает (см. табл. 1.1.2).

Бупропион быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, пик его концентрации в крови достигается уже через 2 часа после приема таблеток. Период полувыведения составляет от 8 до 24 часов (в среднем 14 часов), а его основного метаболита - 22 часа. 87% препарата в виде метаболитов выводится почками и 10% - с желчью. При длительном применении препарат может вызывать феномен аутоиндукции печеночных ферментов со снижением концентрации в плазме крови.

По силе тимоаналептического и стимулирующего действия несколько уступает имипрамину. Бупропион полностью лишен седативного действия. Тем не менее, он с успехом применяется не только при заторможенных, но и при тревожных формах эндогенных депрессий (Zisook S., 1993). Препарат особенно эффективен у резистентных к трициклическим или серотонинергическим антидепрессантам больных (Stern W.C. с соавт., 1983; Cole J. с соавт., 1992; Zisook S., 1993).

Бупропион показал неплохие результаты не только при лечении типичных меланхолических депрессий, но и при атипичных и невротических депрессиях, сопровождающихся нарушениями влечений (особенно гиперфагией), ипохондрией и обсессивно-фобической симптоматикой (Goodnick P., Extein I., 1989), а также при сезонных депрессиях (Dilsaver S.C. с соавт., 1992). При депрессивно-бредовых состояниях в рамках шизофрении бупропион может обострять продуктивную симптоматику. Имеются данные о большей эффективности препарата при биполярных депрессиях и достаточно редкой преципитации инверсии аффекта, а также об определенном антиманиакальном действии, поэтому он может применяться в целях вторичной профилактики у больных с частыми обострениями (Wright G. с соавт., 1985; Naykal R.F., Akiskal H.S., 1990; Fogelson D.L. с соавт., 1992). Бупропион также нашел применение при синдроме гиперактивности у детей (дефиците внимания), синдроме "хронической усталости", явлениях паркинсонизма, токсикоманиях (в том числе, никотиновой), нарушении половой потенции у мужчин (Zisook S., 1993 и др.).

Первые признаки клинического эффекта наступают, как правило, быстро, к концу 1-й недели лечения. Однако полноценный антидепрессивный эффект развивается обычно через 3-4 недели лечения. Средняя доза составляет 300-450 мг/сут, но может быть повышена до 600 мг/сут и обычно делится на 2-3-разовый прием. Чтобы избежать излишней стимуляции, последнюю дозу назначают не позже 16 часов. Нарращивание дозы нужно проводить постепенно со 100-200 мг/сут. Повышение дозы на 100 мг следует делать не менее чем через 3 дня. Разовую дозу не рекомендуется увеличивать более 150 мг. Имеются некоторые данные о том, что бупропион достаточно эффективен при концентрации в плазме крови 10-19 нг/мл (Goodnick P., 1992), поэтому применение высоких доз не приводит к повышению эффективности.

Холинолитические, гипотензивные и кардиотоксические побочные эффекты отсутствуют. В отличие от трициклических антидепрессантов, препарат не вызывает увеличения веса тела, а в отличие от серотонинергических - не дает половых дисфункций. Бупропион, в целом, хорошо переносится и может без риска применяться у соматически ослабленных и пожилых больных. Иногда препарат вызывает гиперстимуляцию с развитием бессонницы (хорошо корригируется бензодиазепиновыми гипнотиками среднего действия), тремора и, реже, обострения психоза, а также в больших дозах - головокружение, головные боли, потливость, сухость во рту, явления акатизии, запоры, галакторею (увеличивает содержание пролактина в плазме крови) и тошноту. При применении высоких доз (450 мг и более в сутки) описано несколько случаев развития судорожного синдрома (0,4%), что в среднем в 2 раза выше, чем у трициклических антидепрессантов (Johnston J.A. с соавт., 1992).

Препарат противопоказан больным с эпилептическими припадками или латентной пароксизмальной активностью. Следует избегать применения препарата у больных нервной булимией или анорексией, т.к. у них развитие судорожного синдрома наблюдалось наиболее часто. Не рекомендуется сочетать бупропион с ингибиторами MAO и леводопа. Серотонинергические антидепрессанты тормозят процессы разрушения бупропиона в печени, поэтому при их комбинировании дозы препарата должны быть ниже (Ciraulo D.A. с соавт., 1994).

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Основной чертой фармакологического действия ингибиторов MAO, принципиально отличающей их от трициклических антидепрессантов, является угнетающее влияние на дезаминирование моноаминов. При этом независимо от применяемой дозы усиливается выброс в синаптическую щель сразу всех моноаминов как в центральной, так и в периферической нервной системе.

Различные ингибиторы MAO неодинаково влияют на фермент. Одни вызывают длительное (до 2 недель) или необратимое угнетение ферментативной активности, которое может усиливаться по мере приема лекарства. К ним относятся применяющиеся в психиатрии с середины 50-х годов производные гидразина (ипрониазид, фенелзин, ниламид) и циклопропиламина (трансамин). Другие препараты оказывают короткий или обратимый эффект, при котором активность фермента восстанавливается в течение нескольких часов. К ним относятся такие антидепрессанты как инказан, индопан, кароксазон, сиднофен, цимоксатон и др. (см. табл. 1.2).

В последнее время именно с этой группой препаратов связано оживление интереса к применению ингибиторов MAO. Дело в том, что необратимые ингибиторы MAO значительно более токсичны в отношении неспецифического угнетения активности ферментов печени и при взаимодействии с другими лекарственными веществами и некоторыми пищевыми продуктами, содержащими тирамин, вызывают многочисленные побочные эффекты, и прежде всего выраженную артериальную гипертензию. Это привело к резкому сокращению их применения в 70-80-е годы.

Новые исследования показали, что при соблюдении известных диетических ограничений (см. табл. 1.1.3) и отсутствии нежелательных комбинаций с другими препаратами ингибиторы MAO достаточно хорошо переносятся и высоко эффективны

не только при резистентных к трициклическим антидепрессантам типичных эндогенных депрессиях, но и при так называемых "атипичных депрессиях", а также при длительных невротических депрессивных состояниях, сопровождающихся тревогой, обсессивно-фобической симптоматикой, и кроме того, при панических реакциях и дистимических нарушениях. Известны и анальгезирующие свойства этих препаратов, в том числе при невралгиях и фантомных болях. Большинство классических ингибиторов MAO недифференцированно блокируют как MAO типа А, так и MAO типа В.

Другим нововведением явилось появление препаратов, избирательно воздействующих на MAO типа А, которая ответственна за разрушение фермента в нервных окончаниях центральных структур и за возникновение тираминовых и симпатомиметических прессорных реакций, и MAO типа В, которая локализуется в основном на периферическом уровне (в стенках кишечника) и препятствует всасыванию больших количеств биогенных аминов, содержащихся в ряде пищевых продуктов (см. табл. 1.1.3). Действие серотонина и дофамина усиливается ингибиторами MAO типа А (например, клоргиллин), но не ингибиторами MAO типа В, к которым относятся, например, известное гипотензивное средство паргиллин (эутонил) и депренил (селегилин, юмекс, мовегран, элдеприл), применяемый при лечении паркинсонизма и болезни Альцгеймера, но недостаточно эффективный при депрессивных состояниях (Mann J.J. с соавт., 1989).

При депрессиях более эффективными оказались ингибиторы MAO типа А, в частности клоргиллин (Baldessarini R.J., 1984). Поэтому синтез короткодействующих (обратимых) ингибиторов MAO типа А (пиразидол, моклобемид, бефол, тетриндол, толуксатон, брофаромин, бефлуксатон), которые обладают слабыми тирамин-зависимыми прессорными эффектами, позволил существенно снизить риск возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий и периферических побочных явлений. Это сделало применение ингибиторов MAO более эффективным и практически безопасным, что вызвало новую волну их синтеза и широкого использования в психиатрической практике.

Главной чертой психотропного действия большинства ингибиторов MAO является явное преобладание стимулирующего эффекта над собственно тимоаналептическим, в связи с чем их с полным правом можно отнести к антидепрессантам-стимуляторам (определенное исключение составляет только пиразидол). В этом отношении они представляют собой как бы переходную группу между антидепрессантами и психостимуляторами. Вместе с тем, у ряда больных с тревожными депрессиями невротического уровня ингибиторы MAO оказывают хороший анксиолитический эффект. Прежде всего это касается невротических больных с фобической тревогой, в том числе при агорафобии и панических реакциях.

Неплохие результаты достигаются при послеродовых астенических депрессиях, которые характеризуются чувством физического истощения, усталостью, раздражительностью, повышенной сонливостью с отсутствием чувства сна и бодрости. При тяжелых и типичных эндогенных депрессиях их эффективность обычно ниже, чем у классических трициклических антидепрессантов, хотя при биполярном течении маниакально-депрессивного психоза они практически не уступают им (Brotman R. с соавт., 1987; Himmelhoch M. с соавт., 1991). Поэтому, а также вследствие выраженных побочных явлений (у необратимых ингибиторов МАО), у таких больных ингибиторы МАО обычно применяют только в случае терапевтической резистентности или непереносимости других антидепрессантов.

ИНГИБИТОРЫ MAO НЕОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ

Из необратимых ингибиторов MAO у нас в настоящее время применяется только ниналамид (нуредаль), за рубежом используются также ипрониазид (ипразид, марплан, марсилит), транилципромин (трансамин, парнат), фенелзин (нардил) и прокарбазин (матулан).

Главная характеристика их психотропных свойств - отчетливое преобладание стимулирующего эффекта над собственно тимоаналептическим, в связи с чем их можно безоговорочно отнести к группе антидепрессантов-стимуляторов или тимоэретиков. В этом отношении они представляют собой как бы переходную группу между тимоаналептиками и психостимуляторами.

По сравнению с классическими трициклическими антидепрессантами, необратимые ингибиторы MAO более эффективны при невротических и реактивных депрессиях, сопровождающихся тревогой и обсессивно-фобической симптоматикой (в том числе, при агорафобии), чем при типичных эндогенных депрессиях. Более того, при ажитированных депрессиях психотического уровня ингибиторы MAO могут усилить тревогу. Классический меланхолический синдром с циркадно-витальной симптоматикой, особенно в рамках униполярной депрессии, также лучше поддается лечению трициклическими антидепрессантами (Shader R.I., 1988, 1994; Quitkin F.M. с соавт., 1991 и др.).

Проведенные в последние годы исследования показывают, что терапевтическая эффективность необратимых ингибиторов MAO прямо коррелирует со степенью угнетения активности фермента. Для этого препараты должны назначаться в относительно больших дозах. При этом степень угнетения активности MAO в тромбоцитах должна быть не менее 80% (Robinson D.S. с соавт., 1978 и др.). Вместе с тем, необходимо отметить, что человеческие тромбоциты содержат только MAO типа B и, следовательно, этот тест пригоден только для недифференцированных ингибиторов MAO.

Необратимые ингибиторы МАО вызывают выраженные побочные эффекты и тяжелые реакции взаимодействия с другими лекарственными средствами, в том числе с трициклическими и серотонинергическими антидепрессантами. Эти реакции подробно описаны в главе о побочных явлениях (см. главу 1.6). В этой связи в последние годы их применяют, в основном, у больных с резистентностью к трициклическим антидепрессантам.

Ниаламид (нуредаль, ниамид, новазид, эсприл, соргекс) - производное гидразина, является наименее токсичным из всех необратимых ингибиторов МАО препаратом (Лапин И.П., Самсонова И.Л., 1969).

По силе тимоаналептического и стимулирующего эффекта уступает ипрониазиду, но превосходит имипрамин по стимулирующему действию. В этой связи ниаламид иногда называют психоаналептиком или психоэнергизатором. Однако, по выраженности собственно тимоаналептического эффекта препарат относится к "малым" антидепрессантам и наиболее показан при неглубоких депрессиях различного генеза, сопровождающихся вялостью, заторможенностью, безынициативностью, астенической симптоматикой (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974 и др.). Особенно часто применяется при климактерических и реактивных депрессиях, а в последнее время при лечении резистентных к трициклическим антидепрессантам эндогенных депрессий, при апато-динамических состояниях в рамках простой формы шизофрении, атипичных депрессиях, обсессивно-фобических расстройствах, реакциях паники и дистимических нарушениях. Терапевтический эффект в этих случаях развивается более постепенно - через 3-5 недель лечения. Препарат обладает аноректическими свойствами и поэтому применяется у больных с явлениями булимии.

Ниаламид применяется также в неврологической практике для лечения невралгий тройничного нерва и других болевых синдромов, а также положительно влияет на сердечную мышцу, уменьшая частоту и интенсивность приступов стенокардии (Райский В.А., 1988).

Лечение начинают с дозы в 50-75 мг/сут (лучше в 2 приема утром и днем во избежание бессонницы), увеличивая ее на 25-50 мг ежедневно до получения антидепрессивного эффекта. Оптимальные дозы обычно составляют 300-400 мг/сут. В резистентных случаях суточную дозу можно увеличивать до 800 мг. У некоторых больных лечение начинают сразу с дозы 150-200 мг/сут.

Эффект развивается постепенно, обычно с увеличения побуждений и активности психомоторной сферы, собственно тимоаналептический эффект развивается позднее. Снятие заторможенности при наличии остающихся тоскливо-витальных переживаний может привести к реализации суицидальных тенденций. Поэтому в первые 2-3 недели терапии ниаламидом необходимо осуществлять тщательный надзор за

состоянием и поведением больных (клинические признаки, свидетельствующие о возможности совершения суицида, приведены в главе 3.2). У больных с высоким риском самоубийства, по-видимому, следует предпочесть внутривенное введение препарата, т.к. это существенно сокращает сроки наступления тимоаналептического эффекта. После достижения терапевтического эффекта, который наступает обычно через 7-14 дней, дозу постепенно снижают. Курс терапии длится, в зависимости от состояния больного, от 1 до 4 месяцев.

При затяжном течении тяжелых форм депрессивных состояний, резистентных к другим антидепрессантам, ниламид в дозе 500-1000 мг вводят внутривенно капельно в виде 0,1% раствора один раз в день в течение 30-90 минут (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988). Во избежание явления ортостатического коллапса больной должен лежать еще в течение 30 минут после окончания вливания. Обычно курс состоит из 5-15 капельниц, в зависимости от тяжести депрессии и реакции больного на препарат. В дальнейшем больного переводят на прием препарата внутрь в дозе 300-400 мг/сут. Высокая доза ниламида при внутривенном введении обусловлена тем, что существенно уменьшается гепатотоксическое действие, т.к. препарат минуется портальную венозную систему. Внутримышечно ниламид вводят по 250-500 мг 2 раза в день (курс - 5-10 дней).

Побочные эффекты выражены значительно меньше, чем у других глудразиновых производных. Наиболее часто встречаются сухость слизистой оболочки рта, тошнота, колебания артериального давления, тахикардия, головокружение, головные боли, запоры, задержка мочеиспускания. Все эти явления обычно проходят при снижении дозы. Лишь упорная головная боль, повышение артериального давления и задержка мочеиспускания требуют отмены терапии.

При явлениях гиперстимуляции - стойком нарушении сна, усилении тревоги, развитии маниакального состояния - следует уменьшить дозы и назначить дополнительную терапию.

Противопоказаниями к назначению препарата служат нарушения функции печени и почек, феохромоцитома, сердечно-сосудистая недостаточность, выраженные колебания сосудистого тонуса, анемия, судорожный синдром, нарушения мозгового кровообращения, ажитированные состояния. Нельзя назначать ниламид одновременно с трициклическими (преимущественно производные дибензамина) или серотонинергическими антидепрессантами и другими ингибиторами МАО (например, паргилином и фуразолидоном), а также буспироном (буспар) и карбамазепином (тегретол, финлепсин) или сразу после их применения (необходим перерыв в 2 недели). Во избежание развития гиперстимуляции (психомоторного возбуждения) не следует назначать препарат вместе с резерпином или раунатином, а также декстрометорфаном. Подобно другим ингибиторам

МАО ниаламид потенцирует эффекты барбитуратов, средств для наркоза, анальгетиков, местных анестетиков, гипотензивных и симпатомиметических препаратов (адреналин, мезатон, фентоламин, меперидин, эфедрин, L-тирозин, метилдофа, леводопа, L-триптофан, изадрин, нафтизин, лобелин, цититон, бемеград и др.), и поэтому их комбинированное применение должно проводиться с осторожностью.

Больные должны предупреждаться об избегании употребления во время лечения ниаламидом алкоголя и тирамин-содержащих пищевых продуктов (сыр, сливки, кофе, шоколад, копчености, дрожжи, печень, кефир, пиво, красное вино, бобовые и др.), т.к. последние могут привести к развитию гипертонического криза (см. главу 1.6).

Ипрониазид (ипразид, марсилид) - производное гидразина, первый ингибитор МАО, использованный для лечения депрессивных состояний. Относится к наиболее мощным ингибиторам МАО (инактивация фермента длится более недели).

В спектре психотропной активности преобладают стимулирующий и тимоаналептический эффекты, наиболее выраженные среди других ингибиторов МАО (Громова В.В., 1971).

Ипрониазид наиболее эффективен при атипичных депрессиях, обсессивно-фобических расстройствах, дистимических нарушениях, а также при резистентных к трициклическим антидепрессантам эндогенных депрессиях с преобладанием апато-адинамической симптоматики. У больных шизофренией препарат может привести к обострению продуктивных, галлюцинаторно-бредовых расстройств. Тимоэргетическое действие используется обычно для преодоления вялости, апатии, субступорозных состояний, когда требуется активация больных. В последнее время в виду высокой, по сравнению с другими ингибиторами МАО, токсичности препарат используется лишь в исключительно резистентных случаях и, в основном, представляет исторический интерес.

Лечение начинают с дозы в 25-50 мг (утром и днем или один раз в день утром) и постепенно наращивают до 100-150 мг/сут. Дальнейшее повышение дозы до 250 мг/сут при необходимости следует проводить крайне осторожно. При достижении эффекта дозу постепенно снижают. В среднем курс длится 1-2 месяца, реже до 3-4 месяцев.

Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия, в основном, те же, что и при применении ниаламида, однако развиваются они быстрее и чаще, т.к. препарат более токсичен. Особенно часто наблюдаются гепатиты, сопровождающиеся желтухой. Поэтому при лечении ипрониазидом следует тщательно контролировать функцию печени.

Фенелзин (нардил, нарделзин, стинерваль) - производное гидразина, один из наиболее мощных необратимых ингибиторов МАО, получивших распространение в Великобритании и США.

Как и другие представители этого класса соединений, обладает сильным стимулирующим и умеренным тимоаналептическим действием. Наряду с традиционными показаниями для лечения заторможенных форм неглубоких эндогенных и невротических депрессий, особенно резистентных к терапии трициклическими антидепрессантами (Georgotas A. с соавт., 1989), в последнее время препарат получил распространение при терапии атипичных депрессий, сопровождающихся обсессивно-фобической, ипохондрической симптоматикой и повышенным аппетитом (булимией), а также при реакциях паники, включая агорафобию, и дистимических состояниях (Liebowitz M.R. с соавт., 1982; Cassano G. с соавт., 1988; Pies R., 1988; Quitkin F.M. с соавт., 1991; Shader R.I., 1994).

Чтобы достичь адекватного уровня угнетения активности MAO (оценивается в тромбоцитах), рекомендуется быстрое наращивание доз от средних (45-60 мг/сут) до высоких (до 90 мг/сут). Терапевтический эффект развивается постепенно, через 4-6 недель лечения (при дозе 60 мг/сут.), после чего дозу постепенно (в течение нескольких недель) снижают. Поддерживающая доза обычно составляет 15 мг/сут.

Побочные явления, лекарственные взаимодействия и противопоказания типичны для всей группы необратимых ингибиторов MAO.

Транилципромин (трансамин, парнат, тилциприн, парстелин, ятросом) - производное циклопропиламина, по химической структуре сходен с амфетаминами, единственный негидразиновый ингибитор MAO необратимого действия.

Хотя препарат является одним из наиболее сильных ингибиторов MAO (вызываемое им угнетение фермента длится от 3 до 5 дней), сам препарат выводится полностью за сутки, чем объясняется меньшая выраженность токсических побочных эффектов.

Психотропное действие транилципромина, как и других ингибиторов MAO, складывается из умеренно выраженного антидепрессивного и сильного стимулирующего влияния (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974 и др.). Препарат является типичным представителем группы "малых" антидепрессантов, оказываясь особенно эффективным при неглубоких депрессиях разной нозологической принадлежности, сопровождающихся жалобами не столько на витальную тоску, сколько на заторможенность, вялость, аспонтанность, снижение инициативы. В этих случаях быстро (в течение 3-5 дней) проявляется стимулирующее действие препарата, способствующее активации больных и улучшению настроения. Тимоаналептический эффект развивается позднее - через 2-3 недели терапии.

В последнее время транилципромин применяется, в основном, у больных с резистентными к трициклическим антидепрессантам эндогенными депрессиями без отчетливого меланхолического симптомокомплекса, при атипичных депрессиях, сопровождающихся

расстройствами влечений (булимия) и ипохондрической симптоматикой, а также при обсессивно-фобических состояниях различного генеза. Терапевтический эффект в этих случаях наступает, как правило, через 4-6 недель лечения. У больных шизофренией препарат может вызвать обострение продуктивной симптоматики.

Транилципромин имеет очень короткий период полувыведения из организма (1,5-3 часа), что требует более частого его введения. Начальная доза составляет 5-10 мг/сут (2-3 раза в день, причем последняя доза, во избежание нарушений сна, должна приниматься не позднее 6 часов вечера). Затем дозу постепенно, каждые 2-3 дня, увеличивают на 5-10 мг/сут. Средние терапевтические дозы составляют - 25-60 мг/сут. В резистентных случаях описано применение более высоких доз - 90-170 мг/сут (Amsterdam J.D., Berwisch N.J., 1989). Иногда сразу применяют ударные дозы препарата 25-30 мг/сут. При достижении эффекта дозу постепенно снижают. Препарат можно назначать одновременно с нейролептиками. Наиболее оправдана его комбинация с трифлуоперазином (трифтазин, стелазин) в соотношении доз 10:1. Эта комбинация особенно показана для лечения депрессий в рамках шизофрении. В ряде случаев ее весьма успешно применяют для лечения инволюционной меланхолии.

В обычных дозах транилципромин не вызывает каких-либо серьезных осложнений и побочных явлений. В повышенных дозах и при индивидуальной чувствительности к препарату развиваются характерные для других ингибиторов МАО побочные эффекты.

Противопоказания и лекарственные взаимодействия такие же, как и у других представителей этой группы антидепрессантов.

ИНГИБИТОРЫ МАО ОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ

Обратимые или короткодействующие ингибиторы МАО делятся на избирательные, т.е. блокирующие только МАО типа А, и неизбирательные, т.е. недифференцированно блокирующие как МАО типа А, так и МАО типа В (см. табл. 1.2.4). К первым относятся пиразидол, моклобемид, толоксатон, брофаромин, бефол, бефлосатон, ко вторым - кароксазон, инказан, индопан, сиднофен и цимоксатон. Принципиальной разницы в клиническом действии и сомато-неврологической толерантности между этими группами препаратов нет. Вместе с тем, нужно отметить, что наибольшее распространение получили специфически действующие на центральные структуры избирательные ингибиторы МАО типа А. Некоторые препараты из обратимых ингибиторов МАО обладают достаточно сложным, поливалентным механизмом действия и потому иногда рассматриваются при описании антидепрессантов гетероциклической структуры. Так, отечественные препараты тетрациклического строения пиразидол и инказан при применении в высоких дозах обнаружили способность блокировать обратный захват моноаминов. Механизм действия кароксазона (тимостенил, суродил), препарата бициклической структуры, остается недостаточно ясным. Сиднофен является представителем группы сиднонимinov, оказывает отчетливый адренопозитивный эффект и, наряду с сиднокарбом, обычно относится к психостимуляторам.

А. ОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАО НЕИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Индопан (альфа-метилтриптамин) - оригинальный отечественный препарат бициклической структуры, созданный во ВНИИХФИ (Машковский М.Д., Трубицына Т.К., 1963), относится к группе индолилалкиламинов и по фармакологическим свойствам имеет сходство с триптамином и фенамином. Вызывает недифференцированное и непродолжительное обратимое ингибирование МАО и стимулирует центральные и периферические адренореактивные системы. Вследствие этого препарат иногда относится к классу психостимуляторов.

В психотропных свойствах препарата отчетливо выражено стимулирующее действие, сочетающееся с более слабым, чем у ниламида и других гидразиновых производных, непосредственным тимоаналептическим эффектом (Громова В.В., 1971; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974).

Индопан сравнительно быстро, уже в первые дни лечения, приводит к активации больных, улучшению настроения, повышению работоспособности, появлению бодрости. Его эффективность наиболее отчетливо обнаруживается не столько при чистых депрессивных синдромах, сколько при астено-депрессивных, астено-ипохондрических и астено-анергических состояниях, нейролептических акинезиях, а также при различных проявлениях шизофренического дефекта, особенно в рамках простой формы (апато-абулические и аутистические нарушения и др.), где также необходима активация больного. Индопан может применяться при дистимических расстройствах у психопатов. Препарат хорошо зарекомендовал себя также при лечении нетяжелых депрессий с преобладанием заторможенности в рамках сосудистых и органических заболеваний головного мозга, при лечении климактерических, невротических и психогенных депрессий.

Препарат назначают в первую половину дня в дозе 5-10 мг/сут. с постепенным увеличением ее до 40 мг/сут., а при необходимости - до 60 мг/сут. При достижении положительного эффекта дозу в течение нескольких месяцев постепенно снижают. Коррекцию негативной симптоматики у больных шизофренией и органическими заболеваниями головного мозга проводят более длительно (6-12 месяцев).

Обычно индопан хорошо переносится. Однако в повышенных дозах или при индивидуальной чувствительности возможно развитие гиперстимуляции: раздражительность, ажитация, бессонница, гипоманиакальное состояние. У больных шизофренией может обостряться галлюцинаторно-бредовая симптоматика. Индопан оказывает гипертензивное действие, поэтому у некоторых больных (обычно предрасположенных к колебаниям сосудистого тонуса) могут наблюдаться повышение артериального давления, тахикардия, боли в области сердца. Реже отмечают кожные аллергические реакции.

В целом, при применении индопана должны соблюдаться те же предосторожности, что и для других ингибиторов МАО.

Инказан (метралиндол) - производное карболина, оригинальный отечественный препарат тетрациклической структуры, синтезированный во ВНИИХФИ (Андреева Н.И., Машковский М.Д., 1980). По фармакологическим свойствам препарат сходен с пиразидолом: тормозит обратный захват норадреналина и, особенно, серотонина и, главное, обратимо недифференцированно ингибирует МАО и не оказывает холинолитического действия.

В спектре психотропной активности инказана сочетаются умеренно выраженное тимоаналептическое и активирующее действие, более слабое, чем у имипрамина. Седативное и анксиолитическое действие практически отсутствуют. По своей общей антидепрессивной активности препарат уступает пиразидолу, но так же, как и последний, обладает отчетливым вегетостабилизирующим эффектом. Инказан относится к разряду "малых" антидепрессантов и наиболее эффективен при неглубоких депрессиях невротического уровня с преобладанием астенических и анергических нарушений и часто применяется в амбулаторной практике (Федорцев В.Н., Заварзина А.Н., 1982). Инказан нашел также применение при астенических и адинамических субдепрессивных состояниях в период ремиссии у больных алкоголизмом. При тревожных депрессиях и у больных шизофренией инказан может вызвать обострение симптоматики и нарушить сон вследствие выраженного стимулирующего эффекта. Обычно улучшение начинается к концу 2-й недели лечения с уменьшения идеаторного торможения, улучшения сна, аппетита, появления чувства бодрости, вслед за этим выравнивается настроение, восстанавливается работоспособность.

Терапию начинают с дозы 25-30 мг 2 раза в сутки (утром и днем), в течение нескольких дней постепенно повышая дозу до 150-400 мг/сут. При внутримышечном или внутривенном капельном применении дозы не превышают 200-250 мг/сут.

Так же как и пиразидол, препарат хорошо переносится. В отдельных случаях могут наблюдаться сухость во рту, тошнота, колебания артериального давления, брадикардия. Препарат лишен кардиотоксического действия. Не следует назначать препарат при острых заболеваниях почек, печени и в период острой алкогольной абстиненции, не рекомендуется также применять инказан совместно с другими ингибиторами МАО.

Кароксазон (тимостенил, суродил) - препарат бициклической структуры, производное бензоксазина, обратимый ингибитор МАО типа А и Б (механизм действия точно не известен).

В клинике обнаружил умеренные тимоаналептические и стимулирующие свойства, относится к "малым" антидепрессантам

сбалансированного действия. Наиболее эффективен при неглубоких циклотимических депрессиях с астено-вегетативной симптоматикой (Conti L. с соавт., 1980). В нашей клинике была обнаружена также способность кароксазона оказывать положительное действие при явлениях хронического нейролептического паркинсонизма и особенно при поздних дискинезиях (Зайцев С.Г., Соболев А.С., 1981). Неплохой эффект отмечается и при затяжных нейролептических депрессиях. Эти особенности действия кароксазона, вероятно, связаны с его дофаминстимулирующей активностью.

Период полураспада препарата составляет около 24 часов. Применяемые дозы варьируют от 400 до 1200 мг/сут.

Препарат хорошо переносится, в высоких дозах редко отмечаются сухость во рту, головокружения, колебания артериального давления, нарушения сна.

Б. ОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАО ТИПА А (ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ)

Пиразидол (пирлиндол) - производное пиразинокарбазола (индола), оригинальный отечественный препарат тетрациклической структуры, синтезированный во ВНИИХФИ (Машковский М.Д., Андреева Н.И., 1975). Подобно трициклическим антидепрессантам препарат блокирует обратный захват норадреналина и, в меньшей степени, серотонина и в то же время обратимо ингибирует активность МАО типа А (полное восстановление активности фермента происходит в печени через 6 часов, в мозге - через 24 часа) и, следовательно, тормозит дезаминирование норадреналина, серотонина, дофамина и, в меньшей степени, тирамина. Более избирательно он действует на МАО мозга по сравнению с МАО печени. Пиразидол лишен центрального и периферического холинолитического действия и отличается от трицикλικов меньшей общей токсичностью, но усиливает эффект симпатомиметических аминов, а также блокирует серотониновые и альфа-1-адренорецепторы.

В спектре психотропной активности преобладает тимоаналептическое действие, по силе несколько уступающее имипрамину и амитриптилину. При лечении пиразидолом происходит редукция депрессивных синдромов разного происхождения, но наиболее чувствительны к препарату эндогенные циркулярные депрессии. При заторможенных формах с вялостью, подавленностью, адинамией он действует активизирующе, а при тревожных - седативно. Поэтому пиразидол относится к антидепрессантам сбалансированного действия (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1975; Урсова Л.Г., 1975; Руденко Г.М., Музыченко А.П., 1978). При этом его стимулирующие свойства выражены несколько слабее, чем у имипрамина, а седативные - слабее, чем у амитриптилина. Четкой зависимости активизирующего и седативного эффектов от уровня принимаемых доз установить не удастся. Седативное действие препарата проявляется несколько позднее тимоаналептического и стимулирующего эффектов, поэтому в начале лечения может создаться впечатление о преобладании у препарата активизирующих свойств.

В средних и небольших дозах пиразидол оказался достаточно эффективным при широком круге депрессивных состояний, включая невротические депрессии, инволюционную меланхолию, анестетическую, дистимическую, астеническую, ипохондрическую и другую неврозоподобную симптоматику, а также при депрессиях у больных алкоголизмом. Особо следует отметить выраженное вегетостабилизирующее действие препарата, проявляющееся, в частности, при лечении соматизированных форм депрессий (С.Н. Мосолов с соавт., 1990). У больных шизофренией пиразидол можно с успехом сочетать с нейролептиками. Хороший результат достигается при длительном применении препарата с дезингибирующими нейролептиками у больных с апато-абулической симптоматикой в рамках простой формы.

Пиразидол назначают внутрь, начальная доза составляет 50-100 мг/сут., ее постепенно наращивают по 25-50 мг в день до 150-300 мг/сут., что у большинства больных оказывается достаточным. При необходимости доза может быть увеличена до 400-500 мг/сут. В последнее время появилась ампульная лекарственная форма препарата и возможность парентерального применения, максимальная доза в этих случаях не должна превышать 150-200 мг/сут. Терапевтический эффект обычно развивается к 7-14 дню лечения. После его достижения дозу препарата постепенно снижают в течение 2-4 месяцев. Пиразидол можно свободно сочетать с нейролептиками и транквилизаторами.

Отсутствие холинолитических побочных явлений, как правило, наблюдаемых при применении других трициклических антидепрессантов, позволяет успешно применять пиразидол у депрессивных больных с соматической патологией, в том числе при инфаркте миокарда, у физически ослабленных лиц, стариков, детей, при глаукоме, аденоме предстательной железы и т.д. В редких случаях, при повышенной чувствительности, могут наблюдаться сухость во рту, тремор рук, тахикардия, тошнота, головокружение. Эти явления быстро проходят при снижении дозы. Специальное изучение в нашей клинике действия препарата в течение 4 недель у больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы показало отсутствие изменений сердечного ритма, артериального давления, ЭКГ и фазовой структуры систолы левого желудочка (Райский В.А., 1988).

Пиразидол противопоказан при острых воспалительных заболеваниях печени, почек и болезнях кроветворной системы. Не следует применять препарат одновременно с необратимыми ингибиторами MAO. Нужно учитывать также возможность потенцирования действия симпатомиметических аминов (адреналин, мезатон и др.).

Тетриндол - новый оригинальный тетрациклический антидепрессант, близкий по химической структуре и фармакокинетическим свойствам к пиразидолу (Андреева Н.И. с соавт., 1992), кратковременно (обратимо) и избирательно блокирует MAO типа А. Препарат не взаимодействует с тирамином и потому не дает соответствующих побочных эффектов необратимых ингибиторов MAO, а также лишен холинолитического действия. Препарат пока еще не нашел широкого распространения.

Клинические испытания препарата показали, что он близок по спектру своей психотропной активности к пиразидолу, но в отличие от него обладает более выраженными стимулирующими свойствами при умеренном тимоаналептическом эффекте. Тетриндол показан при легких и умеренно выраженных депрессивных состояниях, сопровождающихся прежде всего заторможенностью, апато-адинамическими и астено-анергическими нарушениями. Неплохие результаты получены также при дистимических расстройствах, циклотимических биполярных и

невротических депрессиях с ипохондрической, обсессивно-фобической, соматоформной и другой атипичной (расторженность влечений, переедание, истероформные нарушения, повышенная сонливость днем, инвертированная суточная ритмика, интрасомническая бессонница) симптоматикой, склонной к вялому, затяжному течению, а также при астено-депрессивных состояниях у больных алкоголизмом.

Препарат назначают внутрь после еды. Начальная доза составляет 25-50 мг, ее в течение недели, постепенно наращивают до 200-400 мг/сут, в резистентных случаях до 500 мг/сут. При циклотимических депрессиях активирующий эффект наступает в течение первой недели терапии (быстрее чем у пиразидола), тимоаналептическое действие развивается более постепенно и достигает максимума через 2-3 недели терапии. При атипичных депрессиях с дистимической и обсессивно-фобической симптоматикой для достижения клинического эффекта часто требуется применение высоких доз 300-500 мг/сут в течение 4-6 недель. После редукции симптоматики дозу снижают крайне постепенно (в течение нескольких месяцев).

Тетриндол, в целом, хорошо переносится больными и поэтому может применяться в гериатрической и соматической практике. У некоторых больных отмечаются тошнота, сухость во рту, головные боли, тахикардия. Поскольку препарат обладает более выраженным, по сравнению с пиразидолом, стимулирующим действием, возможно усиление тревожных переживаний, психомоторной ажитации и нарушение сна (при приеме в вечернее время).

Тетриндол противопоказан при заболеваниях печени, почек и в период острой алкогольной абстиненции. Лекарственные взаимодействия такие же, как у пиразидола.

Моклобемид (аурорикс, манерикс) - первый антидепрессант из группы бензамидов (моноциклический хлороморфолиноэтилбензамид), который является селективным обратимым ингибитором МАО типа А. После введения препарата животным происходит быстрое увеличение содержания норадреналина, серотонина и дофамина в мозге. Моклобемид не обладает холинолитическими и гипотензивными, а также кардиотоксическими побочными эффектами и слабо взаимодействует с тирамином и симпатомиметическими средствами. Сочетание его с трициклическими антидепрессантами не вызывает гипертензивных реакций.

Всасывание моклобемиды из желудочно-кишечного тракта происходит быстро и полностью. Препарат подвергается выраженному разрушению при первом прохождении через печень, поэтому его биодоступность составляет 45-60% при однократном введении и около 85% при повторных приемах. Только 50% препарата связывается с белками крови. Метаболиты моклобемиды малоактивны в отношении угнетения МАО. Клиренс препарата почти целиком

зависит от уровня печеночного метаболизма. Период полувыведения очень короткий (1-2 часа), что повышает безопасность препарата в случае передозировки. Хроническое введение вызывает феномен ферментативного аутоингибирования, что может привести к замедлению метаболизма препарата и повышению его уровня в плазме крови.

В клинических условиях моклобемид, как и другие ингибиторы MAO, обнаруживает умеренные тимоаналептические и отчетливые стимулирующие свойства. Препарат относится к группе "малых" антидепрессантов. Эффективность его при типичных вариантах эндогенной депрессии несколько уступает классическим трициклическим антидепрессантам (Larsen J.K. с соавт., 1989; Priest R.G., Schmid-Burg K.W., 1994 и др.) и практически идентична препаратам нового поколения, в том числе серотонинергическим антидепрессантам.

Препарат более показан при "атипичных" депрессиях, при заторможенных и тоскливых формах амбулаторного уровня и невротических депрессиях (дистимиях), сопровождающихся обсессивно-фобической симптоматикой (Angst J. с соавт., 1993). Имеются данные о способности препарата улучшать сон у этих больных. Хороший эффект отмечается при различных депрессивных состояниях в соматической практике, в том числе при соматизированных депрессиях. Тревожные состояния, особенно в рамках эндогенных психозов, напротив, могут обостряться. Показан профилактический эффект моклобемида при рекуррентных депрессиях (Moll E. с соавт., 1994).

Кроме того, моклобемид нередко дает положительный результат при реактивных депрессиях, паническом расстройстве, социальной фобии, синдроме дефицита внимания (гиперактивности) у детей, при постинсультных депрессиях и других гипотимных состояниях в рамках органического поражения ЦНС (Berger P. с соавт., 1991; Versiani M. с соавт., 1992; Bakish D. с соавт., 1993; Angst J., Johnson F.N., 1994 и др.). Все эти данные, однако, нуждаются в дополнительной проверке и осмыслении отечественными психиатрами.

В отличие от трициклических антидепрессантов, эффект моклобемида развивается достаточно быстро к концу 1-й недели лечения, обычно уже в первые дни приема больные отмечают выраженное активизирующее действие препарата, хотя для развития тимоаналептического эффекта требуется 2-3 недели. Рекомендованные дозы в зависимости от тяжести состояния варьируют от 300 до 600 мг/сут. Некоторые авторы рекомендуют наращивать их постепенно, другие сразу начинают с дозы в 300 мг/сут (Priest R.G., Schmid-Burg K.W., 1994).

Побочные явления, по сравнению с трициклическими антидепрессантами и ингибиторами MAO необратимого действия, встречаются значительно реже. В основном наблюдаются тошнота, сухость во рту, запоры, головокружение, головные боли, усталость, тремор, сердцебиение, потливость, нарушение сна.

Моклобемид может усиливать действие некоторых симпатомиметических аминов. Например, при сочетанном применении с эфедрином артериальное давление и частота связанных с этим побочных эффектов возрастали в 2-4 раза (Dingemans J., 1993). Не рекомендуется сочетать препарат с петидином и декстрометорфаном (декстропропоксифеном), поскольку он потенцирует их действие. Комбинированное применение с селегилином (ингибитор МАО типа В) увеличивает чувствительность организма к развитию тираминовых реакций. Метаболизм препарата может значительно меняться препаратами, подвергающимися разрушению микросомальными ферментами печени. Содержание моклобемида в крови возрастает в 2 раза при сочетании с циметидином.

Моклобемид противопоказан при тревожных и ажитированных состояниях, при явлениях гиперчувствительности к препарату, а также детей, у женщин в период беременности и лактации.

Бефол - производное группы бензамидов, оригинальный отечественный препарат, разработанный в НИИ фармакологии РАМН (Вальдман А.В. с соавт., 1988), является обратимым ингибитором МАО типа А с избирательным действием на дезаминирование серотонина, т.е. обладает отчетливым центральным серотонинпозитивным действием и потому может быть также отнесен к группе серотонинергических антидепрессантов. В отличие от пиразидола, препарат не блокирует обратный захват моноаминов. Он не обладает также холинолитической активностью и не связывается с гистаминовыми, серотониновыми, дофаминовыми, альфа- и бета-адренорецепторами, т.е. как и вилосазин, относится к препаратам с бедным спектром рецепторной активности (Данчев И., 1989).

При приеме внутрь препарат быстро всасывается, пик концентрации в крови достигается уже через 1 час после приема. Период полувыведения препарата составляет 3-5 часов.

По основному параметру своего психотропного профиля - мощности тимоаналептического действия, препарат следует отнести к "малым" антидепрессантам, клиническое действие которых разворачивается на уровне циклотимической, соматогенной и невротической депрессий. При тяжелых эндогенных депрессиях с витальными переживаниями бефол малоэффективен. Преимущественное действие препарата отмечается при адинамическом и простом (меланхолическом) вариантах депрессий с полным отсутствием влияния на анестетические и тревожные формы. У некоторых больных наблюдается обострение тревоги и развитие инверсии фазы. Препарат наиболее показан при лечении больных с анергическими, астеническими, сомато-вегетативными, ипохондрическими, климактерическими и другими депрессиями невротического уровня. У некоторых больных с обсессивно-фобической симптоматикой, в том числе агорафобией, он также дает неплохой результат.

По спектру своей психотропной активности бифол близок к моклобемиду, пиразидолу и индопану.

От трициклических антидепрессантов бифол отличается быстрым темпом наступления терапевтического эффекта, который отмечается уже на 5-6-й день лечения, а при внутривенном введении на 2-3-й день. При этом в первую очередь обнаруживается отчетливое тимостеническое действие.

Средние терапевтические дозы бифола при пероральном приеме составляют от 100 до 500 мг/сут., а при парентеральном (внутримышечном или внутривенном капельном введении) - 100-200 мг/сут. В резистентных случаях доза может быть увеличена до 500 мг/сут. Короткий период полувыведения делает необходимым прием очередной дозы препарата через каждые 3-4 часа, т.е. 4 раза в день. Последнюю дозу не следует принимать после 7-8 часов вечера, т.к. бифол может затруднять засыпание.

К важным преимуществам препарата следует отнести не только отсутствие холинолитических, гипотензивных и кардиотоксических эффектов, но и других клинически значимых побочных явлений, даже в максимально допустимых дозах, что расширяет возможность применения препарата в амбулаторной практике, при соматогенных и невротических депрессиях, у лиц с лекарственной непереносимостью и органически неполноценной почвой, а также у стариков и детей. В высоких дозах (более 500 мг/сут) в редких случаях наблюдаются диспептические жалобы (тошнота, усиление перистальтики и т.д.), тремор и сердцебиение.

Брофаромин - бициклическое производное пиперидина, обратимый и селективный ингибитор МАО типа А, обладает также способностью в некоторой степени блокировать обратный захват серотонина. На альфа-адренергические, холинергические, серотониновые, гистаминовые и другие рецепторные системы препарат оказывает незначительное влияние (Waldmeier P.C. с соавт., 1993) и практически не взаимодействует с тирамином.

В спектре психотропной активности брофаромина, наряду с умеренным тимоаналептическим компонентом, на первое место выступает стимулирующий эффект. В отличие от моклобемида препарат оказался весьма эффективным средством лечения заторможенных форм типичных эндогенных депрессий (Chouinard G. с соавт., 1993). Тревожные депрессии и нарушения сна могут обостряться при применении брофаромина.

Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении депрессивных состояний, резистентных к трициклическим антидепрессантам (Nolen W.A. с соавт., 1993), при реакциях паники (Bakish D. с соавт., 1993), протекающих как с симптомами агорафобии, так и без нее, и социальной фобии (Liebowitz M.R. с соавт., 1993). Общая эффективность

терапии при этих состояниях была такой же, как и у классических ингибиторов МАО, однако толерантность и безопасность применения выше.

Начинать лечение следует с дозы 75 мг/сут. Средняя терапевтическая доза составляет 150 мг/сут., но в резистентных случаях может быть увеличена до 250 мг/сут.

Период полувыведения брофаромина из плазмы крови составляет около 11 часов.

Препарат хорошо переносится. Среди наиболее частых побочных эффектов наблюдаются нарушения сна и дисциркуляторные расстройства, включая явления ортостатической гипотензии и головокружения. Брофаромин может усиливать действие симпатомиметических аминов.

Толоксатон (гуморил, юморил, перенум) - моноциклическое производное оксазолидинона, селективный обратимый ингибитор МАО типа А. По сравнению с моклобемидом обладает меньшей избирательностью действия. Лишен холинолитических и кардиотоксических побочных явлений, свойственных трициклическим антидепрессантам и, в отличие от необратимых ингибиторов МАО, практически не взаимодействует с тирамином и симпатомиметическими аминами.

В спектре психотропного действия, как и у других антидепрессантов этой группы, преобладают умеренные тимоаналептический и отчетливый стимулирующий (психоактивирующий) эффекты. Препарат применяется, главным образом, при неглубоких эндогенных депрессиях, невротических, реактивных и инволюционных депрессиях, сопровождающихся психомоторной заторможенностью. По данным французских исследователей, он оказывает гармоничное воздействие на пониженное настроение и заторможенность (De Lahaye C., Dhont P., 1986). У больных шизофренией препарат может вызвать обострение галлюцинаторно-бредовой симптоматики, а у больных с биполярным течением - инверсию фазы.

Средние терапевтические дозы варьируют от 600 до 1000 мг/сут. Период полувыведения очень короткий и составляет 0,5-2,5 часов, что предопределяет более частый прием таблеток (4-6 раз в день).

В большинстве случаев толоксатон хорошо переносится. Иногда наблюдаются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, запоры), головокружения, головные боли, явления гиперстимуляции (усиление ажитации, раздражительность). Имеются наблюдения развития гепатита и понижения артериального давления.

Противопоказано сочетать препарат с необратимыми ингибиторами МАО и применять его у больных с нарушениями почечной или печеночной функции. При совместном назначении с гипотензивными средствами необходимо тщательно следить за артериальным давлением.

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ С ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

У многих других препаратов с различным механизмом действия в клинике были обнаружены тимоаналептические свойства и способность в той или иной степени редуцировать депрессивную симптоматику (см. табл. 1.2). При этом одни из них обнаружили истинное тимоаналептическое действие, другие являются предшественниками моноаминовых нейромедиаторов и выполняют замещающую или восполняющую их дефицит функцию, третьи, хотя и относятся по химическому строению, основному биохимическому и клиническому действию к другим классам психотропных средств, но оказывают также отчетливый дополнительный антидепрессивный эффект и по существу являются препаратами со смешанными свойствами (переходные антидепрессанты). Поэтому все эти средства, не укладывающиеся в предложенную фармакодинамическую систематику и выходящие за рамки основных групп антидепрессантов, рассматриваются отдельно в этой главе.

**АНТИДЕПРЕССАНТЫ С НЕДОСТАТОЧНО
ИЗВЕСТНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ**

У некоторых клинически хорошо апробированных антидепрессантов механизм действия либо до сих пор не известен, либо коренным образом отличается от принятой моноаминовой гипотезы (см. табл. 1.2), и поэтому они не могут быть отнесены ни к одной из описанных выше групп. К ним, например, относятся такие препараты, как тианептин, ритансерин и минаприн. Механизм действия ряда других антидепрессантов также представляется недостаточно ясным (например, виллоксазина, бефуралина, иприндола, метапрамина, ролипрама, цефедрина, опипрамола, азафена, миансерина, миртазапина), однако, несмотря на поливалентность фармакологических эффектов, по косвенным признакам (например, по развитию гиперчувствительности постсинаптических адренорецепторов или прямому стимулирующему влиянию на них, усилению высвобождения нейромедиатора из депонирующих гранул и т.д.) их все же можно условно отнести к антидепрессантам норадренергического или широкого спектра действия (см. главу 2.1.1).

Ритансерин - препарат бициклической структуры, производное бензилгидриленпиперидина, избирательный антагонист С₂-серотониновых рецепторов и, следовательно, оказывает выраженное центральное антисеротонинергическое действие. При длительном применении способствует высвобождению норадреналина из депонирующих гранул, а также активизирует дофаминергические нейроны (Ugedo L. с соавт., 1989). На обратный захват моноаминов, гистаминовые, D₂-дофаминовые, альфа-1 и альфа-2-адренергические и холинергические рецепторы влияния не оказывает (Niemegeers С. J. E. с соавт., 1990).

Несмотря на совершенно отличный от других антидепрессантов профиль фармакологической активности, в клинике проявил себя как препарат с "тимастеническим" действием (Reyntjens O. F. с

соавт., 1986), включающим в себя умеренный тимоаналептический, анксиолитический и гипнотический эффекты. Причем последний развивается не за счет седативного действия, а вследствие улучшения качества сна, т.е. избирательной пролонгации только глубоких стадий сна (Adam K., Oswald I., 1989). Препарат оказывает также легкий стимулирующий, активизирующий эффект и поэтому хорошо зарекомендовал себя при апато-динамических и анергических депрессиях различного генеза, астенических состояниях, а также при коррекции негативных расстройств у больных шизофренией и экстрапирамидной нейролептической симптоматикой (Gelder Y. с соавт., 1986; Hilderbrand J., Delecluse F., 1988). В клиническом плане ритансерин, по существу, является переходным препаратом между стимулирующими нейролептиками типа догматила (эглонил) - особенно он близок к рисперидону - и тимоаналептиками. Поэтому его сочетанное применение с нейролептиками у больных шизофренией с преобладанием дефицитарных нарушений может существенно улучшить их состояние. Однако, наибольшую эффективность ритансерин обнаружил при тревожных состояниях невротического уровня, сопровождающихся, в том числе, и обсессивно-фобической симптоматикой, реакциях паники и дистимических нарушениях (Lapierre Y., 1994).

Средняя терапевтическая доза препарата составляет около 10 мг/сут.

Побочные эффекты при применении терапевтических доз незначительны.

Тианептин (стаблон, коаксил) - трициклический антидепрессант сложной химической структуры (дибензотиазепиндиоксид), который, в отличие от других антисеротонинергических препаратов, облегчает обратный захват серотонина пресинаптической мембраной и практически не оказывает влияния на норадренергическую и дофаминергическую системы.

Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и распределяется в организме. 94% его связываются с белками плазмы. Тианептин имеет очень короткий период полувыведения - 2,5 часа, у пожилых лиц он увеличивается до 3,5 часов. Основная часть препарата выводится в виде метаболитов через почки и 8% - в неизменной форме.

В клинике у больных эндогенными, невротическими и реактивными депрессиями препарат обнаружил отчетливые тимоаналептический и анксиолитический эффекты без излишней седации. Поэтому препарат скорее можно отнести к группе антидепрессантов сбалансированного действия. По силе тимоаналептического влияния он уступает классическим трициклическим антидепрессантам. Поэтому основным показанием к применению тианептина служат нерезко выраженные тревожные состояния различного генеза, в том числе в

герiatricкой и соматической практике (Labrid С. с соавт., 1988). У этого контингента больных препарат довольно быстро улучшает настроение и уменьшает выраженность сомато-вегетативных нарушений, включая различные сенесто-алгические ощущения.

Кроме того, имеются данные, что тиапеттин способствует восстановлению физиологического сна, улучшает концентрацию внимания и не вызывает повышения аппетита и веса тела.

Препарат хорошо себя зарекомендовал также у больных алкоголизмом с аффективными нарушениями (Иванец Н.Н. с соавт., 1995), в том числе в период абстиненции (Malka R. с соавт., 1992). В этом исследовании препарат применялся в течение года и показал отчетливую профилактическую эффективность в отношении рецидивов депрессии и алкогольных срывов, а также высокую общую переносимость.

Рекомендуемые дозы составляют 25-50 мг/сут (по 1 таблетке 12,5 мг 3-4 раза в день перед едой). У больных в возрасте старше 70 лет дозу не следует повышать более 25 мг/сут.

Препарат хорошо переносится больными и безопасен, так как обладает очень коротким периодом полураспада. Среди побочных явлений иногда возникают боли в животе, сухость во рту, тошнота, рвота, запоры, метеоризм, головокружение, головные боли, тремор, нарушение сна, слабость, тахикардия, экстрасистолия, мышечные боли и др. Учитывая типичную трициклическую структуру препарата, необходимо соблюдать предосторожности применения, свойственные этой группе в целом.

Прежде всего следует избегать сочетанного применения с ингибиторами МАО. Применение тиапеттина противопоказано детям до 15 лет, при беременности и в период кормления грудью.

Минаприн (кантор) - моноциклический препарат, производное аминофенилпиридазина, не блокирует обратный захват моноаминов, но оказывает, тем не менее, отчетливое серотонинергическое и дофаминергическое действие. По способности облегчать серотонинергическую нейротрансмиссию минаприн приближается к имипрамину, а по выраженности дофаминстимулирующих свойств - к аминептину (Worms P. с соавт., 1984). Механизм действия недостаточно ясен, препарат не обладает холинолитической активностью (напротив, в высоких дозах проявляет холиномиметические свойства), не блокирует серотониновые, дофаминовые и альфа-2-адренергические постсинаптические рецепторы, слабо и на короткое время подавляет МАО типа А и не потенцирует действие стимулирующих или седативных веществ (Wermuth С.С. с соавт., 1989).

Минаприну свойственен выраженный эффект первого прохождения через печень, в связи с чем содержание препарата и его активных метаболитов в плазме крови индивидуально сильно варьирует и не коррелирует с клинической эффективностью. Около 70% препарата

связывается с белками плазмы крови. Период полураспада собственно минаприна очень короткий и составляет 1-2 часа, вторая фаза - 6 часов, а его основного метаболита от 2-3 часов (первая фаза) до 20 часов (вторая фаза). Большая часть препарата в виде метаболитов выводится почками и с желчью.

Своеобразный фармакологический профиль препарата определяет атипичный спектр его психотропной активности, в котором преобладают стимулирующий, несильный тимоаналептический и антиастенический эффекты. Применяется, в основном, при неглубоких депрессиях экзогенного, невротического или реактивного генеза, в которых преобладают заторможенность, анергическая и астеническая симптоматика (снижение спонтанной активности и основных влечений, замедленное течение мыслей, жалобы на рассеянность и ухудшение памяти, чувство усталости, вялости, стремление к одиночеству, потеря интереса к общественной жизни и т.д.). При нетяжелой заторможенной депрессии минаприна не уступает по эффективности мапротилину (Radmayr E. с соавт., 1984). При большой депрессии эффект препарата был умеренным (Amsterdam J.D. с соавт., 1989). Нужно иметь в виду, что у таких больных препарат может усиливать суицидальные тенденции.

Препарат очень хорошо себя зарекомендовал при различных соматизированных и маскированных депрессиях, сексуальных нарушениях (улучшал эректильную составляющую у мужчин) и нарушениях сна. При этом увеличивалась не только продолжительность сна, но и улучшалось его качество. У депрессивных больных минаприна обнаружил способность подавлять парадоксальную фазу сна в первую половину ночи и удлинять латентный период ее наступления (Snirne S. с соавт., 1984), что характерно для большинства антидепрессантов. Имеются данные об эффективности препарата у больных старческим слабоумием и при поведенческих нарушениях.

Средние терапевтические дозы варьируют от 100 до 300 мг/сут. Тимоаналептический эффект, как у большинства других антидепрессантов, наступает обычно через 2-3 недели лечения, психостимулирующий и антиастенический - в течение нескольких дней.

Побочные эффекты крайне незначительны. При повышенных дозах встречаются тошнота, тремор, головные боли, раздражительность, потливость, головокружение. Препарат противопоказан больным с пароксизмальными нарушениями.

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ МОНОАМИНОВЫХ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ

Как только стала известна роль катехоламинов (Schildkraut J.I., 1965) и серотонина (Лапин И.П., Оксенкруг Г.Ф., 1969; Corpen A., 1972) в патогенезе развития депрессий и механизмах действия антидепрессантов, были сделаны попытки применить эти нейромедиаторы в терапевтических целях. Поскольку сами они плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, стали использовать их предшественников в биосинтезе, которые, по существу, являются аминокислотами, поступающими в организм с пищей. Для синтеза дофамина и норадреналина необходима аминокислота тирозин, а для синтеза серотонина - триптофан. Тирозин при участии соответствующих ферментов последовательно превращается в дофа, дофамин, норадреналин, а затем в адреналин. Триптофан соответственно - в 5-окситриптофан и в серотонин (5-окситриптамин). В разных областях мозга одни и те же нейромедиаторы оказывают либо тормозящее, либо возбуждающее влияние. Так, дофамин действует возбуждающим образом в области хвостатого ядра, но тормозящим на кору головного мозга, зрительный бугор, передний и промежуточный мозг. Норадреналин оказывает в области коры, гипоталамуса, супраталамических ядер и других структур возбуждающее, а в области спинного мозга, мозжечка - тормозящее влияние. Биосинтез и метаболизм норадреналина, дофамина и серотонина в организме является сбалансированным и взаиморегулируемым процессом.

Введение животным с пищей триптофана значительно повышает содержание серотонина в мозге, введение же тирозина существенно не изменяет концентрации дофамина и норадреналина.

Показано, что у больных эндогенными депрессиями уровень триптофана в плазме крови понижен (Cowan P.J. с соавт., 1989). Все эндогенные амины в организме являются левовращающими изомерами.

Триптофан (атримон, бикалм, биотин, оптимакс, кальма, неурокальм, пацитрон и др.) - аминокислота, предшественник 5-окситриптофана.

Применение препарата в дозе от 3 до 16 г в сутки (в среднем 6-7 г) оказывает положительный эффект при эндогенной депрессии почти в половине случаев (Van Praag H., 1983; Price L.H. с соавт., 1989 и др.). При биполярном течении аффективного психоза эффективность триптофана выше. Терапевтический эффект обычно достигается через 1-2 недели терапии, однако у части больных при продолжении лечения он склонен истощаться. Неплохие результаты получают при сочетании триптофана с ингибиторами печеночной пирролазы (разрушающий фермент) - никотиновой кислотой и никотинамидом (Chouinard G. с соавт., 1977), а также пиридоксином (витамин В6) и аскорбиновой кислотой (витамин С), которые также принимают участие в синтезе серотонина.

Наиболее эффективным оказывается применение триптофана с ингибиторами MAO (Glassman A.H. Platman S.R., 1969; Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988 и др.) или солями лития (Baldessarini R.J., 1984; Price L.H. с соавт., 1989 и др.). Триптофан способствует улучшению качества сна (Hartman E., 1977) и уменьшает болевую чувствительность (Spring G. с соавт., 1984).

Побочные явления редки. В высоких дозах наблюдаются головные боли, тошнота, сонливость, потеря аппетита.

Следует соблюдать осторожность при сочетании с ингибиторами MAO или серотонинергическими антидепрессантами (особенно с флуоксетином, вследствие его длительного периода полураспада), т.к. возможно развитие явлений гиперстимуляции и "серотонинового" неврологического синдрома.

5-окситриптофан (окситриптан, атрестин, левотим, левотонин, претонин и др.) - аминокислота, непосредственный предшественник серотонина, по данным многочисленных исследований, оказывается более эффективным, чем триптофан.

При эндогенных депрессиях положительный результат был достигнут почти у 2/3 больных (Van Praag H., 1983; Vyerley W.F. с соавт., 1987). Большинство исследователей описывается отчетливый тимоаналептический эффект препарата. Более впечатляющие результаты, даже в терапевтически резистентных случаях, достигаются при сочетании 5-окситриптофана с карбидопа (периферический блокатор декарбоксилазы), ингибиторами MAO (Mendlewicz J., Youdin A., 1980) или трициклическими антидепрессантами (Van Hiele L.J., 1980). Хороший эффект наблюдается также при панических реакциях (Westenberg H.G.H., Boer J.A., 1989).

Применяемые терапевтические дозы варьируют от 200 до 3000 мг/сут (в среднем 200-500 мг/сут). Период полураспада составляет около 6 часов.

Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия те же, что и у триптофана.

L-дофа (леводопа, биодопа, допал, допафлекс и др.) - непосредственный предшественник катехоламинов (дофамина и норадреналина). При этом, в основном, L-дофа идет на синтез дофамина, а не норадреналина.

В психиатрии для лечения депрессии применяется с 1959 года (Page C.M.B., Sandler M., 1959). Многочисленные исследователи считают, что препарат оказывает антидепрессивный эффект преимущественно у больных заторможенными формами эндогенной депрессии с биполярным течением (50-60%) (Zarifian E., 1973 и др.). У таких больных гипомания развивается в 55% случаев (Goodwin F.K. с соавт., 1970). Кроме того, возможен запуск феномена "быстрой цикличности" (Ko G.N. с соавт., 1981).

В спектре психотропной активности, наряду с умеренным тимоаналептическим, преобладает стимулирующий (растормаживающий) эффект, который характеризуется, прежде всего, резким повышением психомоторной активности. Это действие развивается быстро, в течение первых 3-4 дней лечения, собственно антидепрессивный эффект обнаруживается значительно позднее, через 2-3 недели терапии. У трети больных терапевтический эффект оказывается нестойким.

Дозу наращивают постепенно, обычно по 0,25 г в день, и доводят через 10-14 дней до 3-4 г в сутки. Терапевтическую дозу необходимо поддерживать в течение 1-2 месяцев до полного исчезновения депрессивной фазы. Затем дозы постепенно снижают.

Поскольку большая часть леводопа превращается в дофамин, не проникающий через гематоэнцефалический барьер, процесс его периферического декарбоксилирования уменьшают путем ингибирования фермента карбидопа и бенсеразидом. Поэтому были разработаны комбинированные препараты: наком (синемет) содержит в одной таблетке 250 мг L-дофа и 25 мг карбидопа, а мадопар - в одной капсуле 100 мг или 200 мг L-дофа и, соответственно, 25 мг или 50 мг бенсеразида. Применение комбинированных препаратов позволяет существенно сократить терапевтическую дозу леводопа и уменьшить побочные явления - для накома она обычно составляет 4-6 таблеток в сутки, для мадопара - 125 - 4-8 капсул в сутки.

Собственные наблюдения показали, что эффективность подобной дофаминстимулирующей терапии у резистентных к трициклическим антидепрессантам больных эндогенной депрессией была около 50%. С положительным эффектом значимо коррелировали выраженная идеаторная заторможенность, отсутствие в статусе тревоги и идей вины, биполярное течение заболевания (у 20% больных отмечалась инверсия фазы), нарушения цикла сон-бодрствование (беспокойный сон, частые пробуждения, быстрое засыпание, кошмарные сновидения, внезапные периоды дневной сонливости) и субклинические явления паркинсонизма (легкий тремор, положительный назо-пальпебральный рефлекс, застывший взгляд, изменение почерка и походки), резистентные к холинолитикам. Кроме того, концентрация

свободного дофамина в моче у больных с положительным эффектом была в 3 раза выше и, как правило, превышала уровень в 160 мкг/24 часа (Мосолов С.Н. с соавт., 1993).

При применении терапевтического уровня доз побочные эффекты обычно умеренные. Наиболее часто встречаются тошнота, рвота, головная боль, повышенная потливость. Эти явления уменьшаются при снижении дозы. Во избежание диспептических расстройств препарат принимают сразу после еды.

Леводопа противопоказан при выраженном атеросклерозе, гипертонической болезни, декомпенсации эндокринных, почечных, печеночных, сердечно-сосудистых, легочных заболеваний, закрытоугольной глаукоме, заболеваниях крови и повышенной чувствительности к препарату. Нельзя применять леводопа одновременно с ингибиторами МАО или их прием следует прекратить минимум за 2 недели до назначения леводопа.

С осторожностью нужно проводить лечение L-дофа у больных бронхиальной астмой, эмфиземой легких, активной язвой желудка, инфарктом миокарда, а также при психозах (препарат может вызвать обострение галлюцинаторно-бредовой симптоматики). При оперативных вмешательствах под общим наркозом следует отменить леводопа за сутки до их проведения.

Во время лечения больной не должен принимать витамин B6 (пиридоксин), который блокирует действие L-дофа. Эффект его применения также может быть снижен под влиянием папаверина.

L-тирозин - аминокислота, предшественник леводопа, в дозе 100 мг/кг веса тела в сутки был эффективен при заторможенных формах эндогенных депрессий средней тяжести (Gelenberg A.J. с соавт., 1983; Todd R.D., O'Halley K.L., 1989), "дофаминзависимых депрессиях" и нарколепсии (Lemoine P. с соавт., 1989).

Фениланин - предшественник тирозина, также обнаружил отчетливые антидепрессивные свойства при лечении больных с униполярной эндогенной депрессией (Fisher E. с соавт., 1975; Beckman M. с соавт., 1977). Терапевтические дозы варьируют от 50 мг до 600 мг/сут. Более поздние исследования, однако, дали противоречивые результаты в отношении эффективности препарата при депрессиях. Положительные результаты были достигнуты при лечении синдрома гиперактивности или дефицита внимания у детей (Zametkin A.J. с соавт., 1987).

Применение предшественников дофамина и антидепрессантов, преимущественно блокирующих его обратный захват, дало повод для использования при депрессиях и других стимуляторов (агонистов) дофаминергической системы. Хорошие результаты были получены, в частности, при применении бромкритина (парлодель) (Theohan C. с соавт., 1982; Baldessarini R.J., 1989), пирибедила (Mouret J. с соавт., 1988) и перголида (Bouckoms A., Mangini L., 1993).

ПЕРЕХОДНЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (Препараты со свойствами других классов психотропных средств)

Достаточно детально проблема переходных антидепрессантов была изложена в главе о сравнительных спектрах клинического действия препаратов (глава 1.4). Между отдельными классами психотропных средств, по-видимому, не существует непроходимых границ и свойства препаратов, занимающих крайнее положение, нередко пересекаются, причем не только в отношении стимулирующего или седативного влияний, но и по другим направлениям психотропной активности антидепрессантов. Это наглядно демонстрирует рис.1.4.3., на котором по мере удаления препарата от центра диаграммы убывают его основные, тимоаналептические свойства (определяющие принадлежность к классу антидепрессантов) и нарастают факультативные (дополнительные) эффекты, характерные (или определяющие) для других классов психотропных соединений (анксиолитический, нормотимический, антипаркинсонический, противосудорожный, седативный, стимулирующий, ноотропный и даже антипсихотический у амоксапина). Принимая во внимание наличие у некоторых препаратов подобных смешанных свойств, были выделены целые группы переходных препаратов (например, тимонейролептики и тимотранквилизаторы).

Следует сказать, что истинным тимоаналептическим действием большинство из них не обладает и они мало эффективны при ядерных вариантах классической эндогенной депрессии. Поэтому в практической деятельности их применение, по-видимому, должно ограничиваться полиморфными, структурно неформленными депрессивными синдромами с привнесением симптоматики иных психопатологических регистров, когда, например, требуется учесть органическую почву, соматическую патологию, пароксизмальные нарушения, паркинсоноподобные расстройства или оказать более сильное седативное, стимулирующее или антибредовое воздействие.

В настоящей главе приводится более подробное описание лишь отдельных препаратов, располагающихся на границе между антидепрессантами и другими классами психотропных средств, проявивших отчетливый тимоаналептический эффект.

S-аденозилметионин (СAМ, гептрал, самир) - естественный метаболит, кофермент переметилирования, в том числе важнейших центральных ферментов, например катехолметилтрансферазы, а также в качестве предшественника физиологических тиоловых соединений (цистеин, глутатион, таурин, КоА и т.д.) принимает непосредственное участие в процессах транссульфурирования. Глутатион, как известно, является основным внутриклеточным антиоксидантом и обеспечивает многие процессы детоксикации в организме. Механизм действия препарата недостаточно ясен, во всяком случае он отличается от известных антидепрессантов и, возможно, связан с изменением метаболизма метилированных липидов и, следовательно, функции (увеличение проницаемости) нейрональных мембран и активацией постсинаптических рецепторов (Baldessarini R.J., 1987). Не исключено также, что антидепрессивный эффект развивается вследствие образования из S-аденозилметионина метилбаринина, недостаток которого обнаружен при депрессиях (Cantoni G.L. с соавт., 1989).

Нейрофармакологические исследования обнаружили, что препарат усиливает биосинтез серотонина и, в меньшей степени, других моноаминов, увеличивает чувствительность бета-адренергических рецепторов и содержание свободного дофамина в гипоталамической области. Эксперименты на животных выявили у него некоторые свойства нейрометаболических стимуляторов (ноотропов). В частности, S-аденозилметионин увеличивал церебральный кровоток и усвояемость глюкозы, предотвращая смерть нейронов в условиях гипоксии, улучшал показатели памяти и других нейрофизиологических функций после транзиторной ишемии мозга.

Фармакокинетика S-аденозилметионина также коренным образом отличается от известных антидепрессантов. При приеме внутрь препарат обладает низкой биодоступностью вследствие очень выраженного эффекта первого прохождения через печень и быстрого распада в ней. С белками крови связывается менее 5% препарата. 40-70% вещества выводится почками. Период полувыведения составляет около 1,2-2 часов.

В клинических условиях препарат обнаружил умеренное тимоаналептическое, стимулирующее (тонизирующее, психоэнергизирующее) и гепатопротекторное действие (Carney S. с соавт., 1989). При эндогенных депрессиях по общей эффективности он уступает трициклическим антидепрессантам, хотя у некоторых больных была отмечена инверсия фазы. По-видимому, биполярные больные более чувствительны к действию препарата. Присоединение

S-аденозилметионина к традиционным антидепрессантам существенно ускоряет их эффект и повышает переносимость. Препарат также применяют при невротических, реактивных, инволюционных и дистимических депрессиях.

Учитывая гепатопротекторное действие и отсутствие побочных явлений, S-аденозилметионин нашел применение при соматоформных и соматизированных (маскированных) депрессиях (Александровский Ю.А., 1995), у физически ослабленных и пожилых лиц, при хроническом алкоголизме (особенно сопровождающемся аффективными колебаниями), а также у больных с нарушениями функции печени (внутрипеченочный холестаз) и воспалительными заболеваниями суставов.

В последнее время препарат также был апробирован при широком круге неврологических и органических заболеваний - болезни Паркинсона, деменциях, эпилепсии, множественном склерозе, дегенеративных процессах спинного мозга, энцефалопатиях различного генеза, включая СПИД, и других расстройствах (Bottiglieri T. с соавт., 1994).

Терапевтический эффект обычно развивается в течение первой недели лечения. Средние дозы составляют 1200-1600 мг/сут, при внутривенном капельном или внутримышечном введении - 200-400 мг. Так как препарат очень неустойчив в естественных условиях, лиофилизат (ампулы) должен быть растворен специальным растворителем непосредственно перед применением. Внутривенная инъекция производится очень медленно. Таблетки гептрала должны извлекаться из блистерной упаковки непосредственно перед применением. Таблетки необходимо глотать не разжевывая, т.к. они покрыты специальной оболочкой, позволяющей высвободить препарат в двенадцатиперстной кишке. Для лучшей абсорбции активного вещества и улучшения терапевтического эффекта не рекомендуется принимать таблетки сразу после еды. Обычно курс антидепрессивной терапии составляет 2-3 недели, при этом в первые 7-10 дней желателно парентеральное введение. После достижения терапевтического эффекта дозы препарата постепенно снижают.

Препарат практически не вызывает побочных явлений и даже в больших дозах хорошо переносится. Среди неспецифических побочных эффектов чаще всего наблюдаются жалобы на неприятные ощущения в области желудка, связанные с кислой средой активного вещества. У некоторых больных возможно усиление тревоги и нарушение сна, поэтому препарат не рекомендуется принимать на ночь.

Противопоказаний к применению не обнаружено.

S-метилметионин (витамин U), по-видимому, обладает близким к S-аденозилметионину механизмом действия, т.к. является

активированной формой метионина и основным донором метильных групп в процессах трансметилирования, с чем связан его липотропный эффект.

Препарат в виде монотерапии был эффективен у 75% больных эндогенной депрессией в рамках МДП и существенно повышал эффективность трициклических антидепрессантов (Столяров Г.В., Мысько Г.Н., 1981). Курс лечения длится 1-2 месяца. Преждевременная отмена препарата приводит к возобновлению депрессии. В соматической медицине терапевтические дозы варьируют от 200 до 600 мг/сут.

S-аденозилметионин применяют при гастритах, язвах желудка и двенадцатиперстной кишки с недостаточной секреторной функцией. Он обладает также гепатопротекторными свойствами.

Препарат очень хорошо переносится, у предрасположенных больных могут развиваться тошнота и другие диспептические жалобы.

В последние годы появилась также целая группа новых препаратов, близких по химической структуре к бензодиазепинам, совмещающих психотропные свойства транквилизаторов и антидепрессантов и потому получивших название тимоаналептизаторы. При этом у одних препаратов тимоаналептический эффект сочетается с выраженным анксиолитическим действием (альпразолам, адиназолам, каптодиам, оксипидин, буспирон), а у других присутствует и отчетливый психостимулирующий компонент (зометапин).

Альпразолам (ксанакс, кассадан, неурол, ксанор, тафил, альзолам) - производное триазолобензодиазепина (трициклическая структура), не относится прямо к антидепрессантам, но, обладая особым по сравнению с другими бензодиазепинами клиническим строением, обнаружил отчетливые тимоаналептические свойства в сочетании с сильным анксиолитическим и умеренным седативным действием.

Вследствие радикально отличающейся химической структуры препарат не оказывает практически никакого влияния на моноаминовые нейромедиаторные системы мозга. Механизмы его действия при депрессии остаются неясными. При длительном применении альпразолама происходит понижение чувствительности адренергических рецепторов. Препарат обладает некоторой ингибирующей МАО активностью и слабым холинолитическим действием.

После приема внутрь альпразолам быстро и полно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Пик концентрации в плазме крови достигается через 1-2 часа после приема препарата. 80% связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения из плазмы составляет 12-15 часов. Альпразолам сильно метаболизируется в печени и выводится, в основном, почками.

Наибольшую эффективность альпразолам обнаруживает при неглубоких тревожных депрессиях эндогенного круга, включая

инволюционную меланхолию, а также невротических депрессиях (Fawcett J. с соавт., 1987 и др.). При классических меланхолических депрессиях его эффективность уступает "большим" антидепрессантам. У больных с биполярным течением аффективного психоза в некоторых случаях развивается гипоманиакальное состояние. Тем не менее, при тревожных депрессиях амбулаторного уровня, сопровождающихся соматоформными нарушениями, обсессивно-фобической симптоматикой и гиперфагией, а также при панических реакциях альпразолам в дозе 3-6 мг/сут зарекомендовал себя очень хорошо (Tesar G.E. с соавт., 1987; Cassano G. с соавт., 1988). В этом отношении он не уступает имипрамину, а по скорости наступления эффекта превосходит его (Charney D.S. с соавт., 1986; Klerman D.S. с соавт., 1992). При этом, как показали исследования, проведенные в нашей клинике, в отличие от трициклических антидепрессантов, препарат не вызывает явлений начальной гиперстимуляции и обострения панической симптоматики. В последние годы паническое расстройство, под которым понимают пароксизмально возникающую тревогу с симптоматикой вегето-диэнцефального криза, сопровождающуюся страхом смерти, безумия или агорафобией, стало одним из главных показаний к применению альпразолама. При этом основной точкой приложения действия препарата является соматическая или так называемая "немая" (алекситимическая) тревога. Наряду с этим, альпразолам с успехом может применяться при смешанных тревожно-депрессивных состояниях, генерализованном и посттравматическом тревожном расстройстве, т.е. при наиболее традиционных для бензодиазепиновых транквилизаторов показаниях.

Побочные явления в терапевтических дозах встречаются крайне редко. При повышении доз могут отмечаться дневная сонливость, вялость, замедление моторных реакций, что нужно учитывать при управлении автомобилем и другими механизмами. При длительном применении возможно развитие явлений привыкания, а при резкой отмене препарата - пароксизмальных нарушений.

Лекарственные взаимодействия и противопоказания такие же, как и у других бензодиазепиновых производных. При сочетании с нейролептиками альпразолам может увеличивать их содержание в плазме крови.

Адиназолам (дерацин) также является производным триазолобензодиазепина и по клинико-фармакологическим свойствам близок к альпразоламу, но вызывает холинолитические эффекты.

Обладает отчетливым тимоаналептическим, мощным анксиолитическим и некоторым гипнотическим действием. Наиболее эффективен при тревожных депрессиях различного генеза (Dunner D.L. с соавт., 1987). При типичных эндогенных депрессиях по общей эффективности не уступал имипрамину (Cohen J.V. с соавт., 1988).

Средние терапевтические дозы варьируют от 20 до 90 мг/сут.

Побочные явления выражены умеренно. В высоких дозах наиболее часто наблюдаются сухость слизистых оболочек рта, нарушение аккомодации зрения, тремор, дневная сонливость, слабость.

Лекарственные взаимодействия и противопоказания те же, что и для всех бензодиазепиновых производных.

Оксилидин (бензоклидин) - производное хинуклидина, оригинальный отечественный препарат, оказывает блокирующее влияние на ретикулярную формацию ствола мозга (возможно, за счет стимуляции ГАМК-ергической системы).

Препарат обладает седативным и гипотензивным действием, развивающимся за счет уменьшения возбудимости сосудо-двигательных центров, а также умеренного ганглиоблокирующего и адренолитического эффектов.

В психотропном действии преобладают слабый тимоаналептический эффект и отчетливое анксиолитическое действие с умеренным гипнотическим компонентом. Оксилидин наиболее эффективен при неглубоких тревожно-депрессивных состояниях у больных с расстройствами мозгового кровообращения и с органически неполноценной почвой, при плохой переносимости других антидепрессантов, а также при невротических и неврозоподобных состояниях различного генеза, в том числе процессуального (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988 и др.).

Средние терапевтические дозы варьируют от 300 до 500 мг/сут. Дозу наращивают постепенно. При внутримышечном введении начинают с дозы 1 мл 2% раствора 2 раза в день и доводят до 4-6 мл 5% раствора в сутки. При гипертонических кризах с тревожно-депрессивными состояниями лечение начинают сразу с 1-2 мл 5% раствора внутримышечно.

Оксилидин хорошо переносится и удобен для применения в амбулаторных условиях, у пожилых и соматически ослабленных больных, а также у лиц с органической недостаточностью ЦНС. В отдельных случаях отмечаются сухость во рту, жажда, полиурия, тошнота, кожные высыпания. При парентеральном применении может быть ощущение легкого опьянения. Как правило, все эти явления проходят самостоятельно при снижении дозы.

Препарат противопоказан при выраженной гипотонии и нарушении функции почек.

Буспирон (буспар) - производное азаспиродеканедиона, селективно блокирует пресинаптические С-1-серотониновые рецепторы типа А, которые преимущественно расположены в гиппокампе, некоторых областях коры и ядре шва мозга. В значительно меньшей степени буспирон оказывает также прямое стимулирующее влияние на

постсинаптические С-1А-серотониновые рецепторы и блокирует Д-2-дофаминовые рецепторы.

Истинным тимоаналептическим действием препарат не обладает, хотя в последнее время была показана его более высокая, по сравнению с плацебо, эффективность у больных с униполярной депрессией (Fabre L.F., 1990).

В спектре психотропной активности доминируют анксиолитические свойства без седативного компонента. Поэтому буспирон относится к классу транквилизаторов, хотя значительно отличается по фармакологическим и клиническим свойствам от бензодиазепиновых производных. При типичных эндогенных тревожных депрессиях препарат малоэффективен, однако при невротических депрессиях оказывает хороший результат (Schweizer E. с соавт., 1986). Главной мишенью для применения буспирона является недифференцированная тревога (как психическая, так и соматическая) в рамках различных психических расстройств. Препарат не обладает седативным, гипнотическим и миорелаксирующим действием бензодиазепинов, но по сравнению с ними эффект наступает в более поздние сроки.

Средние терапевтические дозы составляют 20-30 мг/сут, но могут быть увеличены до 60 мг/сут. Период полувыведения варьирует от 2 до 11 часов.

Препарат хорошо переносится. В редких случаях наблюдаются головокружения, головные боли, потливость, тошнота, гастралгии, дисфории. Не следует сочетать буспирон с ингибиторами МАО из-за возможности повышения артериального давления. Препарат может увеличивать уровень галоперидола в плазме крови.

ЧАСТЬ

III

**КЛИНИЧЕСКОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ
АНТИДЕПРЕССАНТОВ**

ДИАГНОСТИКА И СИСТЕМАТИКА ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

Депрессия - одно из наиболее распространенных расстройств, встречающихся как в психиатрической, так и в общесоматической практике (от 3 до 6% в популяции). Причем около 1% депрессий ежегодно диагностируется первично. Это значит, что риск заболевания в течение жизни составляет около 20% (Costa e Silva J.A., 1993). От 18 до 25% женщин и 7-12% мужчин, по данным ВОЗ и Национального института психического здоровья США (Depression Guideline Panel, 1993), хотя бы раз в жизни перенесли отчетливый депрессивный эпизод; 6% женщин и 3% мужчин при этом потребовалось проведение лечения в условиях стационара. У 70% больных наблюдаются рецидивы заболевания. Тяжелые депрессии в 15% случаев завершаются суицидом. Средняя длительность нелеченных депрессий составляет 6-8 месяцев.

Проблема также заключается в том, что от 35 до 50% больных депрессией в разных странах не обращаются за помощью к врачу. От 60 до 80% этих больных не попадают в поле зрения психиатра и лечатся у врачей общей практики. И еще около 50% больных при обращении предъявляют только соматические жалобы и отказываются обсуждать с врачом свои душевные переживания, рассматривая их как слабость характера или следствие жизненной ситуации (Bridges A., Goldberg D.P., 1987). Особенно характерно такое положение ситуация для лиц пожилого возраста, когда даже многие врачи считают депрессивную симптоматику психологически понятной, отказываются ставить диагноз депрессии и назначать антидепрессанты. Все это ведет к недостаточно полному выявлению депрессий и их хронификации.

Не меньше сложностей возникает в терминологическом определении депрессии, под которой может пониматься временное снижение настроения как универсальная человеческая реакция на ситуацию

фрустрации или устойчивый аффект (тягостное изменение самооощущения и самосознания с ослаблением витальных побуждений, а также симптом, т.е. собственно угнетенное (печальное, грустное, тоскливое или тревожное) настроение, синдром, т.е. сочетание подавленного настроения с другими симптомами (идеаторной и моторной заторможенностью, специфическими витальными ощущениями, бессонницей, снижением концентрации внимания, снижением чувства эмоционального участия, ангедонией, вегетативными расстройствами, пессимистической направленностью мышления и т.д.) или психическое заболевание, т.е. достаточно длительное наличие или повторение в развернутом или редуцированном виде данного синдрома с нарушением (снижением) уровня социальной адаптации.

В соответствии с причинами возникновения депрессия может быть психологически понятной ("адекватной"), вызванной определенными жизненными обстоятельствами (реактивные депрессии), и "неадекватной" (по тяжести, длительности, наличию психотических черт), не выводимой из имеющейся жизненной ситуации, т.е. не связанной с экзогенными факторами (эндогенные депрессии).

Эндогенные депрессии протекают автономно и обычно не реагируют на изменения факторов внешней среды, включая социо- и психотерапевтические воздействия, хотя первые эпизоды могут быть психогенно спровоцированными. Эндогенные депрессии встречаются преимущественно в рамках маниакально-депрессивного психоза и делятся на 2 основные формы - биполярную (при чередовании с маниакальными фазами) и монополярную или униполярную (при течении только депрессивными фазами) (Leonhard K., 1957). В последние годы это деление закрепилось во всех современных классификациях, так как семейными и генетическими исследованиями была показана их относительная самостоятельность (Angst J., Perris C., 1966; Winokur G., 1979; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.). Униполярные депрессии манифестируют в более позднем возрасте (как правило, после 35 лет). Первые эпизоды при биполярном течении развиваются обычно до 20-летнего возраста, фазы чаще рецидивируют и носят менее затяжной характер.

В англо-американской литературе принято выделять также **первичные и вторичные депрессии** (Robins E., Guze S.B., 1972 и др.). Последние могут быть связаны с различными соматическими заболеваниями, органическими факторами, включая медикаментозное лечение (например, при применении антигипертензивных средств и стероидных препаратов - Lewis D.O., Smith S.E., 1983), а также сопровождать различные психические заболевания (например, неврозы, шизофрению, алкоголизм и др.). Феноменологически депрессивное состояние органического происхождения может быть очень похоже на первичную депрессию. Поэтому решающим дифференциально-диагностическим фактором в этих случаях является

обнаружение органической причины заболевания. Наиболее часто депрессивные симптомы наблюдаются при следующих состояниях: гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, уремия, применение гипотензивных средств (резерпин, альфа-метилдофа, пропранолол), гипоксические синдромы и другие сердечно-сосудистые заболевания, некоторые неврологические расстройства (болезнь Паркинсона, хорей Гентингтона, острые динамические церебрально-сосудистые нарушения, субдуральная гематома, дегенеративные заболевания нервной системы и другие органические мозговые синдромы), применение стероидных препаратов (кортикостероиды, прогестерон, эстрогены), гиповитаминозы (например, В1, В6, В12, фолиевой кислоты), гипотиреозидизм, гепатит, цирроз печени, инфекционный мононуклеоз, неоплазмоз, множественный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром первичного иммунодефицита (СПИД), синдром поствирусной инфекции, синдром отнятия при употреблении амфетамина или кокаина, карцинома поджелудочной железы и другие расстройства (Rundel J.R., Wise M.G., 1989; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; Shader R.I., 1994). Для диагностики первичной депрессии, помимо характерных черт типичного меланхолического синдрома и отсутствия другого психического заболевания, необходимо наличие у ближайших родственников расстройств депрессивного спектра (Winokur G. с соавт., 1975). Риск развития заболевания оценивается в 10-20%, если болен один из родителей, и в 4-10% - при наличии заболевания у родственников второй линии. Попытки биологической валидизации первичных депрессий по отношению к вторичным оказались безуспешными (Carroll B., 1982; Grove W. с соавт., 1987 и др.).

Термин "психотическая" депрессия часто является синонимом эндогенной депрессии и противопоставляется депрессии невротической (Klerman G., 1980). Как правило, это типичный вариант меланхолической депрессии с витализацией аффекта и отчетливыми соматовегетативными расстройствами. В более узком смысле психотическая депрессия представляет собой бредовую форму меланхолии и встречается только у 1% депрессивных больных (Deniker P., Olie J.P., 1990). В этом случае депрессивные инохондрические идеи, идеи малоценности, вины достигают бредового уровня, утрачивается критическая оценка состояния, могут появляться псевдокататонические расстройства, мутизм, негативизм, ступор или тревожные раптусы. Для этих больных, в сравнении с униполярными непсихотическими депрессиями, характерны менее благоприятный прогноз течения, повышенная наследственная отягощенность шизофренией или шизофреноформными психозами (Coryell W. с соавт., 1984), а также более высокая эффективность комбинированной терапии антидепрессантами и нейролептиками по сравнению с монотерапией антидепрессантами (Spiker D.G. с соавт., 1986).

Не менее важное значение для выбора терапии имеет понятие об уровнях или регистрах психического поражения (Jaspers K., 1914; Снежневский А.В., 1960). Лечение, например, невротических депрессий существенно отличается от терапии психотических депрессий, различия между которыми носят не столько количественный (невротическая депрессия может оказаться гораздо более тяжелой, чем типичная фаза МДП), сколько качественный (феноменологический и нозологический) характер. Невротическая депрессия характеризуется изменчивостью, подвижностью, незавершенностью симптоматики, достаточно выраженными компенсаторными возможностями личности, умеренными (функциональными) поведенческими и сомато-вегетативными расстройствами.

По данным Klerman G. (1980), невротические депрессии, в отличие от психотических, имеют более благоприятный социальный прогноз и чаще характеризуются преобладанием раздражительности, предъявлением различных жалоб, широкой вариабельностью симптоматики, низкой толерантностью к бытовым стрессовым ситуациям и плохой адаптационной устойчивостью личности. Такие основополагающие симптомы эндогенной депрессии, как отчетливое ухудшение состояния в утренние часы, депрессии, как отчетливое ухудшение состояния в утренние часы, психомоторная заторможенность, идеи вины, потеря аппетита и снижение веса тела встречаются крайне редко. Невротические депрессии обычно начинаются после очевидной психотравмирующей ситуации или после ряда неприятных ситуаций. Выраженность депрессии значительно колеблется изо дня в день, и редкие "светлые", практически "нормальные" дни перемежаются с периодами мрачного настроения, плаксивости, повышенной тревожности или раздражительности. Причем вся эта симптоматика в значительной степени может перекрывать (маскировать) собственно гипотимические и ангедонические переживания. Больные часто предъявляют жалобы на плохой аппетит и нарушение сна. Однако, при внимательном расспросе часто выясняется, что больные, наоборот, переедают и прибавляют в весе, и хотя и испытывают значительные трудности при засыпании, часто поздно встают, пересыпают и жалуются на отсутствие бодрости после сна и периоды дневной сонливости. В субъективных переживаниях у больных невротической депрессией чувство жалости к себе преобладает над чувством вины и идеями самоуничтожения. Они часто совершают суицидальные попытки, что является главной причиной их госпитализации, но редко завершают их.

В классическом психодинамическом понимании, в основе невротической депрессии лежит конфликтная ситуация, уходящая своими корнями в глубокое детство (например, неблагоприятные семейные отношения, вынужденное разъединение с матерью и т.д.), которую личность больного вытеснила из сознания в подсознание.

Неотреагированность ситуации является непрерывным источником беспокойства и психологического напряжения и в критические периоды жизни может манифестировать в виде депрессии, основными проявлениями которой являются психическая и соматическая тревога (Kielholz P. с соавт., 1982 и др.).

В отличие от психотических депрессий, которые, как правило, развиваются у энергичных, экстравертированных личностей пикнического телосложения и имеют отчетливое начало и окончание, невротические депрессии чаще встречаются у лиц с невротическими чертами характера (психастеническими, истерическими и др.), как бы выкристаллизовываются из преморбидных особенностей личности и, хотя и протекают в более легкой форме, но часто приобретают затяжное или хроническое течение.

Важные диагностические различия между невротическими и психотическими депрессиями были получены также при изучении некоторых биологических параметров, в частности, по результатам дексаметазонового теста (Carroll V., 1982) и полисомнографических исследований (Kupfer D.J., 1989).

Клиническая реальность, конечно, значительно более многообразна, чем эти два идеальных классических стереотипа. На самом деле у большинства больных психотические и невротические черты как в статусе, так, в течении заболевания в существенной мере пересекаются и сосуществуют, а потому более справедливо, по-видимому, говорить о континууме переходных форм от типичной психотической (эндогенной) депрессии на одном полюсе до типичной невротической депрессии на другом.

В последние годы в современных классификациях концепция невротической депрессии почти полностью уступила место менее определенному понятию дистимии (см. главу 3.4). Часть случаев со смешанной симптоматикой описывается также в рамках так называемых атипичных (Pies R., 1988; Akiskal H. с соавт., 1989) или "двойных" (Keller M.B. с соавт., 1983; Klein D.N. с соавт., 1988) депрессий. Тем не менее, деление депрессий на психотические и невротические оказалось достаточно продуктивным для выбора терапевтической тактики (Kocsis J. с соавт., 1990 и др.). К депрессиям невротического уровня адресуются, прежде всего, "малые" антидепрессанты типа азафена, миансерина, тразодона и др., а также ингибиторы МАО. Депрессии психотического уровня требуют назначения "больших" антидепрессантов (кломипрамин, имипрамин, амитриптилин) или применения ЭСТ. При наличии в их структуре конгруентной аффекту галлюцинаторно-бредовой симптоматики часто необходимо подключение в схему терапии нейролептиков.

Некоторые авторы делят депрессии на **простые, или мономорфные, и сложные, или полиморфные**, что также имеет важное для терапии прогностическое значение. При усложнении синдрома и привнесении

симптоматики иных психопатологических регистров (т.е. гетерономном полиморфизме) эффективность тимоаналептической терапии существенно снижается. При гомономном полиморфизме (т.е. симптоматике, конгруентной депрессивному аффекту), например при депрессивно-параноидных состояниях в рамках шизоаффективного психоза, эффективность психофармакотерапии остается достаточно высокой.

В последние годы определенную популярность вновь приобретает континуальная классификация депрессий (Kielholz P., 1969) или концепция расстройств депрессивного спектра (Winokur G. с соавт., 1975; Akiskal H.S. с соавт., 1983; Cassano G.B. с соавт., 1988; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.), выстраивающая различные депрессивные состояния в виде ряда с многочисленными переходными формами. При этом в роли упорядочивающей оси могут выступать различные параметры: тяжесть депрессии, течение - биполярные - униполярные депрессии, вклад вызвавшего их фактора - первичные, вторичные, происхождение - экзогенные (психогенные, органические, соматогенные) - эндогенные, регистр поражения психической деятельности - невротические - психотические и т.д. В настоящее время наибольшее распространение получили схема Кильгольца, располагающая все депрессии в зависимости от выраженности психогенного и соматогенного факторов (см.рис. 1.3), а также концепции расстройств депрессивного и биполярного спектров (Akiskal H.S. с соавт., 1983; Cassano G.B. с соавт., 1988; Беляев Б.С., 1989 и др.), имеющие определенное подтверждение в наследственно-генетических, нейрофизиологических и биологических исследованиях. Такие классификации, по-видимому, действительно в большей мере отражают крайнее многообразие клинических форм депрессивных состояний и позволяют более гладко интегрировать в них любые промежуточные подгруппы больных и даже индивидуальные варианты.

Все эти различия имеют важное значение для успешного клинического применения антидепрессантов. Как было показано выше на примере известной схемы Кильгольца (см.рис.1.3), в тимоаналептической терапии нуждаются, прежде всего, депрессии, относящиеся к кругу эндогенных: циклические (биполярные), периодические (рекуррентные, монополярные, униполярные), шизофренические, инволюционная меланхолия, эндореактивная дистимия. В последние годы ингибиторы MAO, серотонинергические и другие новые антидепрессанты стали чаще применяться при атипичных, дистимических (невротических) и ситуационных (реактивных) депрессиях, что несколько поколебало ведущую роль при этих состояниях транквилизаторов. Трициклические антидепрессанты наиболее эффективны при типичном меланхолическом варианте первичной или эндогенной депрессии.

В настоящее время существует около десятка классификаций (линейных, древообразных, структурных, феноменологических,

многоосевых, патогенетических и т.д.) депрессивных состояний. Но ни одна из них в полной мере не отражает реального многообразия клинических проявлений депрессии и сложного переплетения этиопатогенетических факторов, ее формирующих.

Современные официальные классификации - международная МКБ-10 и американская DSM-IV - используют операциональные диагностические критерии, которые больше ориентированы на синдромальный, чем на нозологический подход.

Несмотря на свои очевидные недостатки: отсутствие противопоставления психогенного (реактивного) и эндогенного, обеднение клинической реальности, редукции всего многообразия симптоматики, невозможность целостной (холистической) и феноменологической оценки состояния и т.д., эти классификации получили наибольшее распространение и имеют первостепенное значение для проведения мультицентровых научных исследований и стандартизированной оценки действия новых психотропных средств.

Принятый у нас 10-й пересмотр международной классификации болезней (МКБ-10, 1994) в рубрике "Аффективные расстройства настроения" (F3) для диагностики и систематики депрессивных состояний предусматривает следующие возможности:

F31. Биполярное аффективное расстройство (БАР)

F31.3. Биполярное аффективное расстройство - текущий (актуальный) эпизод умеренно выраженной или легкой депрессии

-30 - без соматических симптомов,

-31 - с соматическими симптомами;

F31.4. Биполярное аффективное расстройство - текущий эпизод тяжелой депрессии без психотических симптомов

F31.5. Биполярное аффективное расстройство - текущий эпизод тяжелой депрессии с психотическими симптомами

-50 - конгруэнтными настроению (ведущему циркулярному аффекту),

-51 - неконгруэнтными настроению.

Диагноз биполярного аффективного расстройства в целом соответствует прежней концепции маниакально-депрессивного психоза (МДП), однако исключает больных с униполярной депрессией. Постановка этого диагноза у больного с депрессией подразумевает наличие в анамнезе хотя бы одного гипоманиакального, маниакального или смешанного аффективного эпизода. Депрессии имеют тенденцию к более продолжительному, по сравнению с маниакальными эпизодами, течению (в среднем около 6 месяцев), реже более года (чаще наблюдается в пожилом возрасте). Аффективные эпизоды часто следуют за стрессовыми ситуациями или психическими травмами, хотя их наличие не является обязательным для постановки диагноза. Первый эпизод может развиваться в любом возрасте, их частота, характер ремиссий и обострений весьма разнообразны, однако ремиссии (т.е. практически полное выздоровление между фазами) по мере течения заболевания имеют тенденцию к укорочению, а депрессии с возрастом становятся более частыми и продолжительными.

Ф32. Депрессивный эпизод (ДЭ)

В зависимости от степени выраженности расстройство делится на 3 варианта: легкий эпизод (Ф32.0), умеренный (Ф32.1) и тяжелый (Ф32.2). Для всех трех категорий в типичных случаях характерны следующие симптомы.

Список А:

- 1) сниженное (подавленное) настроение, несвойственное для больного, наблюдающееся большую часть дня практически ежедневно в течение 2 недель и мало меняющееся от внешних обстоятельств;
- 2) выраженная утрата интересов и удовольствия от деятельности, которая обычно его доставляет;
- 3) снижение энергичности, которое может приводить к уменьшению активности и повышенной утомляемости.

Список Б:

- 4) снижение самооценки и чувства уверенности в себе;
- 5) беспочвенные идеи самоуничтожения и вины;
- 6) повторяющиеся мысли о смерти или суициде, суицидальные или самоповреждающие действия;
- 7) сниженная способность к концентрации внимания (затруднение мышления, колебания в принятии решений и т.д.);
- 8) мрачное и пессимистичное видение будущего;
- 9) нарушение сна;
- 10) снижение аппетита.

В целом, сниженное настроение мало меняется в течение дня, но могут отмечаться характерные суточные колебания. В некоторых случаях тревога, отчаяние, двигательное возбуждение могут быть более выраженными, чем депрессия, и изменение настроения может быть также маскировано дополнительными симптомами, такими как раздражительность, чрезмерное употребление алкоголя, истерическое поведение, обострения предшествующих фобических или obsessивных симптомов, или ипохондрическими идеями. Для депрессивных эпизодов любой тяжести длительность эпизода должна быть не менее 2 недель, но диагноз может быть поставлен и для более коротких периодов, если симптомы необычно тяжелые и наступают быстро.

Некоторые из вышеуказанных симптомов могут быть более выраженными и обнаруживают характерные черты, которые признаются многими как имеющие специальное клиническое значение. К ним, например, относятся так называемые "соматические" симптомы, в других классификациях определяемые как меланхолические, витальные, биологические или эндогенноморфные:

- 1) утрата интересов и удовольствия от деятельности, которая обычно его доставляет;
- 2) недостаток чувствительности (эмоциональной реактивности) к окружающему и происходящим событиям, которые обычно вызывают отклик;
- 3) пробуждение по утрам на 2 или более часов раньше обычного времени;
- 4) утяжеление депрессивных переживаний в утренние часы;
- 5) объективные данные о четкой психомоторной заторможенности или возбуждении (отмеченные врачом или сообщенные третьим лицом);
- 6) выраженное снижение аппетита;
- 7) потеря в весе тела (снижение более чем на 5% веса тела в течение последнего месяца);

8) выраженное снижение полового влечения.

Этот соматический симптомокомплекс обычно регистрируется в виде пятого знака при наличии хотя бы 4 из вышеперечисленных симптомов.

Дифференциация между легкой, умеренной и тяжелой степенью депрессии основывается на сложной клинической оценке, которая включает число, тип и тяжесть присутствующих симптомов. Полноценность обычной социальной и трудовой деятельности также может помочь в определении тяжести эпизода.

Категория депрессивного эпизода (F32.) должна использоваться лишь для диагностики единичного (первого) эпизода. Повторные депрессивные обострения подразумевают отнесение заболевания в рубрику "Рекуррентное депрессивное расстройство (F33)", а наличие в анамнезе маниакальных эпизодов в соответствии с критериями F30 - в рубрику "Биполярное аффективное расстройство (F31)". Диагностика депрессивного эпизода исключается при установлении причинной связи с употреблением алкоголя, лекарственных или наркотических средств, а также с наличием эндокринных расстройств или любого другого органического поражения ЦНС. Вместе с тем, наличие деменции (F00 - F03) или умственной отсталости (F70 - F79) не исключает диагноза курабельного депрессивного эпизода. В связи с трудностями установления контакта с больным в этих случаях более, чем обычно, следует полагаться на такие объективные соматические симптомы, как психомоторная заторможенность, потеря аппетита, снижение веса тела и нарушения сна.

В рубрику включаются: единичные эпизоды депрессивной реакции, большой депрессии (без психотических симптомов), психогенная или реактивная депрессия (F32.0; F32.1 или F32.2).

F32.0. Легкий депрессивный эпизод

Диагностируется при наличии по крайней мере 2 симптомов из списка А и 2 симптомов из списка Б. Ни один из них не должен достигать глубокой степени, а минимальная продолжительность эпизода составляет примерно 2 недели. Больной, как правило, озабочен этими симптомами и испытывает некоторые трудности при выполнении обычной работы и поддержании социальной активности, но редко прекращает выполнять эти функции полностью.

F32.00 - Без соматических симптомов (возможно присутствие лишь некоторых симптомов).

F32.01 - С соматическими симптомами (присутствуют 4 или более симптомов из списка соматических симптомов; рубрику можно также использовать, если присутствуют только 2 или 3, но достаточно сильно выраженных, симптома).

F32.1 Умеренно выраженный депрессивный эпизод

Диагностируется при наличии по крайней мере 2 симптомов из списка А и 3 симптомов (предпочтительнее 4) из списка Б. Некоторые симптомы могут иметь значительную выраженность, что, однако, не обязательно, если присутствуют разнообразные симптомы. Минимальная длительность эпизода - около 2 недель. Больной испытывает значительные трудности в выполнении социальных обязанностей, домашних дел, в продолжении работы.

F32.10 - Без соматических симптомов

F32.11 - С соматическими симптомами

F32.2 Тяжелый депрессивный эпизод без психотических симптомов

Диагностируется при наличии всех 3 симптомов из списка А и не менее 4 симптомов из списка Б, часть из которых должны иметь значительную выраженность. Продолжительность эпизода - не менее 2 недели. При крайне тяжелых симптомах и остром начале для диагностики иногда достаточно и меньшего срока. Больной обнаруживает значительное беспокойство и возбуждение (если не наблюдается выраженной заторможенности), которые могут затруднять выявление других симптомов. Самооценка существенно снижена, часто присутствуют чувство никчемности и идеи вины, в тяжелых случаях высока суицидоопасность. Почти всегда присутствует соматический симптомокомплекс. Выполнение больным своих социальных обязанностей, работы и домашних дел крайне ограничено или полностью прекращено.

В рубрику включаются: единичный эпизод агитированной (тревожной) депрессии, эпизод большой депрессии, меланхолия или витальная депрессия без психотических симптомов.

F 32.3. Тяжелый депрессивный эпизод с психотическими симптомами

Тяжелый депрессивный эпизод (F 32.2) дополняется наличием бреда, галлюцинаций или депрессивного ступора. Бредовые идеи чаще всего имеют фабулу греховности, обнищания, грозящих несчастий, за которые несет ответственность больной. Слуховые галлюцинации, как правило, обнаруживаются в виде обвиняющего или оскорбляющего характера голосов, а обонятельные - в виде запахов загнивающей грязи или плоти. Выраженная психомоторная заторможенность может перейти в ступор, который необходимо дифференцировать от кататонической формы шизофрении (F 20.2), от диссоциативного (истерического) ступора (F 44.2) и от ступора органического происхождения.

F 32.30 - С конгруэнтными настроению психотическими симптомами (бред и галлюцинации целиком или большей частью определяются чувством греха, вины, идеями малоценности, обнищания, ущерба, надвигающейся беды и т.д.).

F 32.31 - С неконгруэнтными настроению психотическими симптомами (бред и галлюцинации целиком или большей частью определяются аффективно нейтральной тематикой, например, идеи отношения без чувства вины или обвинения или голоса, которые беседуют с больными о событиях, не имеющих эмоционального значения).

При этом состояние не должно удовлетворять критериям шизофрении (F 20) или шизоаффективного расстройства, депрессивный тип (F 25.1).

В рубрику включаются: единичный эпизод большой депрессии с психотическими чертами, психотической депрессии, психогенного депрессивного психоза, реактивного депрессивного психоза.

F 32.8 Другие депрессивные эпизоды

Включаются единичные эпизоды, не отвечающие описанию депрессивного эпизода (F 32.0 - F 32.3), которые по клиническому впечатлению можно считать депрессивными по своей природе. Например, флюктуирующее сочетание депрессивных симптомов (особенно соматических) с не имеющими диагностического значения симптомами такими, как напряжение, беспокойство или отчаяние. Или сочетание соматических депрессивных симптомов с постоянной болью или утомляемостью, не связанными с органическими причинами (как это иногда наблюдается у больных, находящихся в стационарах общего профиля).

В рубрику включаются атипичная депрессия, единичные эпизоды "маскированной" депрессии.

F 32.9 Депрессивные эпизоды неуточненные**F 33 Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР)**

Расстройством, характеризующееся повторными эпизодами депрессии в соответствии с критериями депрессивного эпизода различной степени тяжести (F 32.0 - F 32.3), без анамнестических указаний на отдельные эпизоды приподнятого настроения и гиперактивности, удовлетворяющие критериям мании (F 30.1 - F 30.2). Однако, эту категорию можно использовать, если есть данные о коротких эпизодах слегка приподнятого настроения или гиперактивности, которые отвечают критериям гипомании (F 30.0) и которые следуют непосредственно вслед за депрессивным эпизодом (иногда они могут быть спровоцированы лечением депрессии). Возраст начала, тяжесть, длительность и частота эпизодов депрессий широко варьируют. В целом, первый эпизод манифестирует в более позднем возрасте (в среднем в пятом десятилетии жизни), чем при биполярном аффективном расстройстве. Продолжительность отдельных эпизодов составляет 3-12 месяцев (средняя продолжительность около 6 месяцев), но их частота меньше. Хотя у большинства больных в межприступном периоде отмечается полная редукция симптоматики, в некоторых случаях, чаще в пожилом возрасте, депрессия может перенестировать. Отдельные эпизоды любой тяжести часто провоцируются стрессовой ситуацией. В различных культуральных условиях рекуррентное депрессивное расстройство встречается у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Риск развития мании при рекуррентном депрессивном расстройстве никогда не может быть полностью исключен и не зависит от количества перенесенных в прошлом эпизодов. В случае появления маниакального эпизода диагноз должен быть изменен на биполярное аффективное расстройство. Для диагностики рекуррентного депрессивного расстройства необходимо наличие хотя бы двух депрессивных эпизодов длительностью как минимум 2 недели, разделенных интервалом в несколько месяцев без каких-либо значительных расстройств настроения. В противном случае необходимо использовать рубрику "Другие рекуррентные аффективные расстройства (F 38.1)". Пятый знак может быть использован для обозначения наличия симптомов в текущем эпизоде, как это было в различных по степени выраженности категориях депрессивного эпизода. При необходимости и наличии информации можно обозначить преобладающий тип предыдущих эпизодов (легкий, умеренный, тяжелый, неопределенный).

F 33.0 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод легкой степени

Диагностируется при удовлетворении общим критериям рекуррентного депрессивного расстройства (F 33), а текущий эпизод - критериям легкого депрессивного эпизода (F 32.0).

F 33.1 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной тяжести

Диагностируется при удовлетворении общим критериям рекуррентного депрессивного расстройства (F 33), а текущий эпизод - критериям депрессивных эпизодов умеренной тяжести (F 32.1).

F 33.2 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелый, без психотических симптомов

Диагностируется при удовлетворении общим критериям рекуррентного депрессивного расстройства (F 33), а текущий эпизод - критериям тяжелого депрессивного эпизода без психотических симптомов (F 32.2).

F 33.3 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелый с психотическими симптомами

Диагностируется при удовлетворении общим критериям рекуррентного депрессивного расстройства (F 33), а текущий эпизод - критериям тяжелого депрессивного эпизода с психотическими симптомами (F 32.3). При необходимости пятым знаком можно указать на конгруэнтный или неконгруэнтный настроению характер бреда и галлюцинаций (соответственно, шифры F 33.30 и F 33.31).

F 33.4 Рекуррентное депрессивное расстройство, состояние ремиссии.

Диагностируется при удовлетворении общим критериям рекуррентного депрессивного расстройства (F 33) для прошлых эпизодов, но текущее состояние не отвечает критериям депрессивного эпизода какой-либо степени и не отвечает критериям других расстройств в рубрике F 30 - F 39. Эта рубрика может быть также использована у больных рекуррентными депрессивными расстройствами, принимающих профилактическую терапию.

F 33.8 Другие рекуррентные депрессивные расстройства

F 33.9 Рекуррентное депрессивное расстройство, неуточненное

В рубрики F 33.0 и F 33.1 включаются рекуррентные эпизоды депрессивных реакций, психогенной депрессии, реактивной депрессии, сезонного депрессивного расстройства, а в рубрики F 33.2 и F 33.3 - рекуррентные эпизоды эндогенной депрессии, маниакально-депрессивного психоза (депрессивный тип), витальной депрессии, большой депрессии, психотической депрессии, психогенного или реактивного депрессивного психоза.

F 34 Хронические (аффективные) расстройства настроения

Эти расстройства носят хронический и обычно флюктуирующий характер, а отдельные эпизоды недостаточно глубоки, чтобы можно было определить их как гипоманию или легкую депрессию. Поскольку они длятся годами, а иногда в течение всей жизни больного, они причиняют значительное беспокойство и могут привести к нарушению работоспособности. В некоторых случаях рекуррентные или единичные маниакальные и депрессивные эпизоды различной тяжести могут накладываться на хроническое аффективное расстройство. Эта категория не рассматривается среди нарушений личности, так как прослеживается наследственная и генетическая связь с аналогичными расстройствами настроения у родственников и иногда такие больные также хорошо реагируют на терапию, эффективную при аффективных расстройствах. Описываются варианты с ранним и поздним началом циклотимии и дистимии, которые имеют определенные отличия в клинике и течении.

F 34.0 Циклотимия

Состояние хронической нестабильности настроения с многочисленными эпизодами легкой депрессии или легкой приподнятости, которые никогда не достигают по выраженности и продолжительности критериев биполярного аффективного расстройства (F 31) и рекуррентного депрессивного расстройства (F 33). Это означает, что отдельные эпизоды колебаний настроения не удовлетворяют критериям маниакального (F 30) или депрессивного эпизода (F 32). Эта нестабильность обычно развивается в молодом возрасте и принимает хроническое течение, хотя временами настроение может быть нормальным и стабильным в течение многих месяцев. Колебания настроения обычно воспринимаются как несвязанные с жизненными событиями. Циклотимия редко попадает в поле

зрения врачей, и постановка диагноза представляет определенные трудности, особенно при отсутствии длительного наблюдения или объективного анамнеза. У некоторых больных колебания настроения выражены значительно слабее, чем колебания уровня общей и социальной активности, самооценки, аппетита и т.д. Циклотимия может протекать на протяжении всей взрослой жизни, временно или окончательно прерваться или же перейти к более тяжелому течению, отвечающему критериям биполярного аффективного расстройства (F 31) или рекуррентного депрессивного расстройства (F 33).

В эту рубрику включаются аффективное расстройство личности, циклоидная личность, циклотимная личность.

F 34.1 Дистимия.

Хронически подавленное (сниженное) настроение, которое не удовлетворяет критериям рекуррентного депрессивного расстройства легкой или средней тяжести (F 33.0 и F 33.1) ни по тяжести, ни по длительности отдельных эпизодов (хотя в прошлом могли быть отдельные эпизоды, отвечающие критериям легкого депрессивного эпизода, особенно в начале расстройства). Баланс между отдельными эпизодами легкой депрессии и периодами относительно нормального состояния весьма условный. У некоторых больных бывают периоды (дни или недели), которые они сами оценивают как хорошие, но большую часть времени (часто месяцами) они чувствуют себя усталыми и подавленными. Все делается с усилием над собой, и ничто не доставляет радости. Они склонны к мрачным размышлениям, постоянно жалуются на что-то, плохо спят и чувствуют себя дискомфортно, но в целом справляются с основными требованиями повседневной жизни. Дистимия обычно начинается в молодом возрасте и длится в течение нескольких лет, иногда неопределенно долго. Когда расстройством манифестирует в более позднем возрасте, это, как правило, последствие дискретного депрессивного эпизода (F 32) и связано с утратой близкого человека или другими явными стрессовыми ситуациями. Поэтому в рубрике предусмотрена возможность регистрации времени начала заболевания - раннее (до 30 лет) или позднее.

Таким образом, дистимия имеет много общего с концепцией депрессивного невроза или невротической депрессии. В рубрику включаются хроническая тревожная депрессия, депрессивный невроз, депрессивное расстройство личности, невротическая депрессия (длительностью более 2 лет). Дистимию нужно дифференцировать с тревожной депрессией (легкая или нехроническая - F 41.2) (см. главу 3.7); с реакцией утраты продолжительностью менее 2 лет (F 43.21, пролонгированная депрессивная реакция); с резидуальной шизофренией (F 20.5).

F 34.8 Другие хронические аффективные расстройства

К этой категории относятся другие хронические аффективные расстройства, которые недостаточно тяжелы или длительны, чтобы отвечать критериям циклотимии (F 34.0) или дистимии (F 34.1), но вместе с тем клинически значимы.

Некоторые варианты "невротических" депрессий включаются в эту рубрику, если они не отвечают критериям циклотимии (F 34.0), дистимии (F 34.1) или депрессивных эпизодов легкой (F 32.0) или умеренной тяжести (F 32.1).

F 34.9 Хроническое (аффективное) расстройство настроения неуточненное

F 38.0 Другие единичные (аффективные) расстройства настроения

Это остаточная рубрика для единичных эпизодов, не отвечающих критериям маниакального (F 30) или депрессивного (F 32) эпизодов. К ним, например, относятся

смешанный аффективный эпизод (F 38.00), единичные эпизоды "маскированной" депрессии и т.д.

F 38.1 Другие рекуррентные (аффективные) расстройства настроения

Остаточная рубрика для любого рекуррентного расстройства настроения, не удовлетворяющего критериям биполярного аффективного расстройства (F 31) или рекуррентного депрессивного расстройства (F 33), в том числе рекуррентные эпизоды со смешанным аффектом и рекуррентное кратковременное депрессивное расстройство (F 38.10), при котором (от 2-3 дней до 2 недель) короткие депрессивные эпизоды не отвечающие критериям депрессивных эпизодов (F 32), возникают в течение последнего года примерно один раз в месяц с полным выздоровлением между эпизодами, что отличает его от дистимии (F 34.1).

F 38.8 Другие уточненные (аффективные) расстройства настроения

Остаточная рубрика для любых рекуррентных расстройств настроения, которые не отвечают критериям категорий F 30.0 - F 38.1, в том числе повторяющиеся "маски" атипичных депрессий и другие состояния, не вызванные употреблением алкоголя, эндокринными нарушениями или любым органическим поражением ЦНС.

F 39 Неуточненные (аффективные) расстройства настроения

В соответствии с приведенными выше критериями алгоритм дифференциальной диагностики депрессивных расстройств по МКБ-10 выглядит следующим образом (см. рис. 3.1.1).

На 10-й пересмотр МКБ по сравнению с ее прежней 9-й версией большое влияние оказали официальные диагностические критерии Американской психиатрической ассоциации - DSM-III-R (3-е исправленное издание Диагностического и статистического руководства по регистрации психических расстройств). Последнее издание этого руководства (DSM-IV, 1994) имеет следующие диагностические возможности для депрессивных расстройств настроения.

Краеугольным камнем этой классификации является понятие большого депрессивного эпизода.

Большой депрессивный эпизод (БДЭ)

А. Пять или более из нижесписанных симптомов должны присутствовать одновременно в течение 2-недельного периода и отражать изменение в уровне функционирования больного, при этом по крайней мере один из симптомов должен быть либо

- 1) подавленное настроение, либо
- 2) утрата интереса или удовольствия.

Примечание: Не включаются симптомы, имеющие четкую связь с общим медицинским заболеванием или неконгруэнтными настроению бредом или галлюцинациями.

1) Подавленное настроение наблюдается большую часть дня практически ежедневно и обнаруживается в виде субъективных жалоб (например, чувство печали или пустоты) или окружающими (например, повышенная плаксивость).

Примечание: У детей и подростков главной характеристикой настроения может быть раздражительность.

2) Выраженное снижение интереса и способности получать удовольствие от любой или почти от любой деятельности большую часть дня и практически ежедневно (выявляется на основании жалоб больного или наблюдений окружающих лиц).

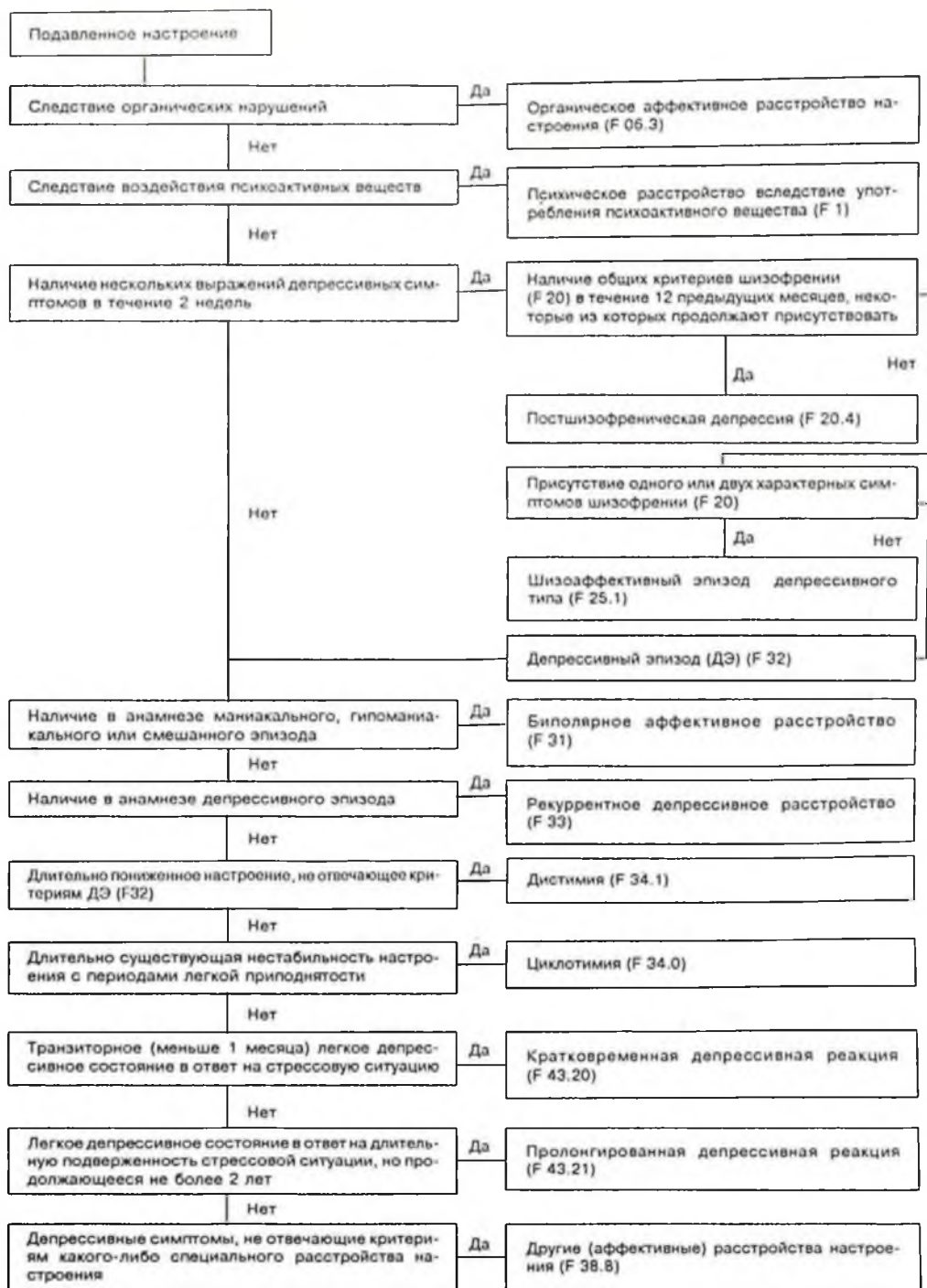


Рис. 3.1.1. Дифференциально-диагностический алгоритм для депрессивных расстройств по МКБ-10.

3) Значительная потеря в весе при отсутствии диеты или увеличение веса тела (например, изменение веса тела более чем на 5% в месяц), снижение или увеличение аппетита почти каждый день.

Примечание: У детей - при нарушении нормального графика прибавки в весе.

4) Бессонница или повышенная сонливость почти каждый день.

5) Психомоторное возбуждение или заторможенность почти каждый день (основывается не только на субъективных переживаниях или заторможенности, но и подтверждается наблюдениями окружающих).

6) Усталость или утрата энергичности почти каждый день.

7) Чувство малоценности, неправомерной вины (возможно в рамках бреда) почти каждый день (для регистрации не достаточно только самоупреков или чувства виновности по отношению к своему заболеванию).

8) Снижение способности к размышлению или сосредоточению, нерешительность почти каждый день (регистрируется либо по субъективным жалобам, либо по наблюдениям окружающих).

9) Повторяющиеся мысли о смерти (не только страх смерти), повторные суицидальные идеи без определенного плана, суицидальная попытка или определенный план совершения суицида.

Б. Симптомы не удовлетворяют критериям смешанного эпизода.

В. Симптомы вызывают клинически значимое страдание или нарушение в социальной, трудовой или другой важной сфере деятельности.

Г. Симптомы не связаны с прямым физиологическим воздействием вещества (например, употребление наркотиков или лекарственных средств) или общим медицинским заболеванием (например, гипотиреондизм).

Д. Симптомы не подходят более к категории реакции горя. Например, после утраты близкого человека симптомы продолжают более 2 месяцев или характеризуются выраженным нарушением деятельности больного, болезненной озабоченностью своей малоценностью, суицидальными мыслями, психотическими симптомами или психомоторной заторможенностью.

На основании вышеперечисленных критериев большого депрессивного эпизода для систематики депрессивных расстройств выделяются следующие диагностические категории.

296.2X Большое депрессивное расстройство (БДР), единичный эпизод

А. Наличие одного большого депрессивного эпизода.

Б. Большой депрессивный эпизод не отвечает лучше критериям шизоаффективного расстройства и не накладывается на диагнозы шизофрении, шизоаффективного расстройства, бредового расстройства или психотического расстройства без дальнейших уточнений.

В. У больного ни разу не было маниакального эпизода, смешанного эпизода или гипоманиакального эпизода.

Примечание: Это исключение неприменимо, если состояния, подобные перечисленным, явились следствием действия какого-либо вещества, лечения или физиологического воздействия при общем медицинском заболевании.

Для уточнения диагностики в пятом знаке цифрового кода текущий или последний депрессивный эпизод может также быть квалифицирован по тяжести, наличию психотических черт и чистоте ремиссии.

Отдельно предусмотрена возможность регистрации хронификации эпизода, развитие его в послеродовом периоде и некоторых синдромальных характеристик: преобладание кататонической, меланхолической или атипичной симптоматики.

.x1 - Легкая: состояние целиком определяется минимально достаточным количеством симптомов для выполнения условий критерия или незначительно превосходит их; трудовая деятельность, обычная социальная активность или взаимоотношения с окружающими нарушены в минимальной степени.

.x2 - Умеренная: симптомы и нарушения уровня деятельности определяются промежуточным рангом между легкой и тяжелой степенью.

.x3 - Тяжелая без психотических черт: несколько симптомов наблюдаются сверх необходимых для постановки диагноза; трудовая деятельность, обычная социальная активность и взаимоотношения с окружающими существенно затруднены.

.x4 - Тяжелая с психотическими чертами: наличие бреда или галлюцинаций. При возможности уточняется их конгруентность настроению (аффекту).

- **конгруентные настроению психотические черты:** бред и галлюцинации, содержание которых целиком определяется типичной депрессивной тематикой личной неадекватности, вины, болезни, смерти, нигилизма или заслуженного наказания;

- **неконгруентные настроению психотические черты:** бред и галлюцинации, содержание которых не включает вышеперечисленные депрессивные темы, а определяется бредовыми идеями преследования, воздействия, вкладыванием или передачей мыслей на расстоянии.

.x5 - Частичная ремиссия: присутствуют некоторые из симптомов Большого депрессивного эпизода, не отвечающие полностью его критериям, или период без каких-либо существенных симптомов большого депрессивного эпизода продолжительностью менее 2 месяцев после окончания последнего эпизода.

.x6 - Полная ремиссия: в последние 2 месяца никаких значительных признаков или симптомов расстройства не обнаружено.

.x0 - Без уточнения.

Хроническое течение: уточнение делается, если критерии большого депрессивного эпизода выполняются непрерывно на протяжении последних двух лет.

С кататоническими чертами: уточнение делается, если в клинической картине доминируют по крайней мере 2 из следующих признаков:

1) моторная обездвиженность как свидетельство каталепсии (включая восковую гибкость) или ступор;

2) чрезмерная моторная активность (нецеленаправленная и неменяющаяся под влиянием внешних стимулов);

3) крайний негативизм (немотивированное сопротивление любым инструкциям или удержание ригидной позы при попытке произвести движение со стороны) или мутизм;

4) странность (вычурность) произвольных движений, застывание в позах (произвольное принятие несоответствующих ситуации или вычурных поз), стереотипные движения, выраженные манерность или гримасничание;

5) эхолалия или эхопраксия.

С меланхолическими чертами: уточнение делается, если на высоте текущего эпизода присутствует:

А. Один из следующих признаков:

- 1) потеря способности получать удовольствие от любой или почти любой деятельности;
- 2) снижение чувствительности (эмоциональной реактивности) к стимулам, обычно доставляющим удовольствие (больной не чувствует себя лучше даже временно, если происходит что-то хорошее);

Б. А также присутствуют три или более из следующих признаков:

- 1) отчетливый характер (качественно отличный) подавленности настроения (так, подавленное настроение переживается больным как нечто совершенно отличное от ощущений, испытываемых после смерти близкого человека);
- 2) выраженность депрессивного состояния усиливается в утренние часы;
- 3) ранние пробуждения (по крайней мере за 2 часа до обычного времени пробуждения);
- 4) выраженная психомоторная заторможенность или возбуждение;
- 5) значительная анорексия или потеря в весе;
- 6) чрезмерное или непропорциональное чувство вины.

С атипичными чертами: уточнение делается, если эти черты доминируют в течение последних 2 недель большого депрессивного эпизода или в течение последних 2 лет течения Дистимического расстройства и присутствуют следующие признаки:

А. Реактивность настроения (например, настроение улучшается в ответ на действительные или потенциальные позитивные события).

Б. Два или более симптомов из следующих:

- 1) значительное увеличение веса тела или повышение аппетита;
- 2) гиперсомния;
- 3) "свинцовый паралич" (т.е. ощущения тяжести, "наполненности свинцом" в руках и ногах);
- 4) устойчивый модус повышенной чувствительности к межперсональному отрицанию (не ограничивается только периодами сниженного настроения), что приводит к значительному нарушению социальной и трудовой активности;

В. Состояние не удовлетворяет одновременно критериям Большого депрессивного эпизода с преобладанием меланхолических или кататонических черт.

Послеродовое начало: уточнение делается, если эпизод развился в течение 4 недель после родов.

296.3x Большое депрессивное расстройство (БДР), рекуррентное течение

А. Наличие двух или более отдельных биполярных депрессивных эпизода.

Примечание: Эпизоды оцениваются как отдельные, если интервал между ними составляет по крайней мере 2 месяца, в течение которых состояние не удовлетворяет критериям большого депрессивного эпизодов.

Критерии Б, В, а также оценка тяжести состояния и уточнение синдромальных характеристик соответствуют таковым при единичном эпизоде большого депрессивного расстройства (296.2x). Для оценки вариантов течения рекуррентных эпизодов предусмотрены следующие возможности:

- с полным выздоровлением между эпизодами: если между двумя последними эпизодами достигается полная ремиссия;

- без полного выздоровления между эпизодами: если между двумя последними эпизодами полная ремиссия не достигается.

Причем эти варианты течения рекуррентного большого депрессивного расстройства могут накладываться на течение дистимического расстройства (300.4). Предусмотрена также возможность оценки сезонности в течении заболевания.

Сезонный тип расстройства регистрируется, если:

А. Имеется четкая временная связь между началом большого депрессивного эпизода при биполярном расстройстве или рекуррентном большом депрессивном расстройстве с определенным временем года (например, регулярное появление большого депрессивного эпизода осенью или зимой);

Примечание: Не включаются случаи, где имеется очевидная связь сезонных и психосоциальных стрессовых факторов (например, регулярная безработица в зимний период).

Б. В характерное время устанавливается полноценная ремиссия (или переход из депрессии в манию или гипоманию (например, депрессия исчезает весной).

В. В последние 2 года в определенные сезоны наблюдалось два больших депрессивных эпизода в соответствии с критериями пунктов А и Б и не было других, не связанных с определенным сезоном больших депрессивных расстройств.

Г. Сезонные большие депрессивные эпизоды (в соответствии с выше приведенными критериями) значительно превосходят по числу не связанные с определенным сезоном большие депрессивные эпизоды, которые могут наблюдаться в течение жизни больного.

300.4 Дистимическое расстройство (ДР)

А. Подавленное настроение большую часть дня и преобладающее количество дней в соответствии с субъективными жалобами или наблюдениями окружающих и продолжительностью не менее 2 лет.

Примечание: У детей и подростков в настроении может преобладать раздражительность и продолжительность расстройства должна быть не менее 1 года.

Б. Наличие в период подавленного настроения двух или более из следующих признаков:

- 1) снижение аппетита или переедание;
- 2) бессонница или гиперсомния;
- 3) снижение энергичности или усталость;
- 4) пониженная самооценка;
- 5) трудности в сосредоточении внимания и в принятии решений;
- 6) чувство безнадежности.

В. В течение 2 лет (для детей и подростков в течение 1 года) у больного не должно быть единовременного периода продолжительностью более чем в 2 месяца с отсутствием симптомов из критериев А и Б.

Г. В течение первых двух лет расстройства (для детей и подростков в течение 1 года) не может быть ни одного большого депрессивного эпизода, т.е. расстройство не должно лучше удовлетворять критериям хронического большого депрессивного расстройства или большого депрессивного расстройства с частичной ремиссией.

Примечание: До развития дистимического расстройства возможно наличие большого депрессивного эпизода, если после него была полноценная ремиссия (т.е. отсутствие всяких признаков или симптомов в течение минимум 2 месяцев). Кроме того, после

инициального течения дистимического расстройства в течение 2 лет (для детей и подростков 1 года) могут накладываться эпизоды большого депрессивного расстройства. В этом случае при удовлетворении критериям большого депрессивного эпизода могут выставляться оба диагноза.

Д. У больного никогда не было маниакального эпизода, смешанного эпизода или гипоманиакального эпизода, и расстройство не удовлетворяло критериям циклотимического расстройства.

Е. Расстройство не развивается в рамках течения хронических психотических расстройств, таких как шизофрения или бредовое расстройство.

Ж. Симптомы не явились следствием прямых физиологических эффектов каких-либо веществ (например, наркотиков или лекарственных средств) или общего медицинского заболевания (например, гипотиреондизма).

З. Симптомы вызывают значительное клиническое страдание или нарушают социальную, трудовую или другую важную сферу деятельности.

Предусмотрена возможность уточнения возраста начала расстройства:

Раннее начало: до 21 года.

Позднее начало: 21 год и старше, а также выделение варианта Дистимического расстройства с атипичными чертами (см. выше).

311. Депрессивное расстройство, в виде более не классифицируемое

Категория включает расстройства с депрессивными чертами, не удовлетворяющие критериям большого депрессивного расстройства (296.2х и 296.3х), дистимического расстройства (300.4), расстройства адаптации с депрессивным настроением (309.0) и со смешанным тревожным и депрессивным настроением (309.28). Иногда депрессивные симптомы могут присутствовать в тревожном расстройстве, в виде более не классифицируемом (300.0), т.е. при так называемом смешанном тревожно-депрессивном расстройстве, которое подразумевает наличие клинически значимых симптомов тревоги и депрессии, не удовлетворяющих, однако, специфическим критериям расстройства настроения или тревожного расстройства.

Примеры расстройств, включаемых в эту рубрику:

1. Предменструальное дисфорическое расстройство: в течение последнего года в большинстве менструальных циклов в последнюю неделю лютеальной фазы регулярно наблюдаются симптомы (например, подавленное настроение, заметная тревожность, аффективная лабильность, снижение интереса в различных сферах деятельности), исчезающие в течение нескольких дней после начала месячных. Эти симптомы могут быть достаточно выраженными, чтобы нарушать трудовую, школьную и другую обычную деятельность, и полностью отсутствуют по крайней мере в течение одной недели после менструации.

2. Малое депрессивное расстройство: 2 недели и более одновременно и постоянно присутствуют менее 5 депрессивных симптомов из критериев биполярного депрессивного эпизода.

3. Рекуррентное кратковременное депрессивное расстройство: депрессивные эпизоды продолжительностью от 2 дней до 2 недель отмечаются по крайней мере 1 раз в месяц в течение 12 месяцев (они не связаны с менструальным циклом).

4. Постпсихотическое депрессивное расстройство при шизофрении: большой депрессивный эпизод развивается в резидуальной фазе шизофрении.

5. Большой депрессивный эпизод, накладывающийся на бредовое расстройство, психотическое расстройство, нигде более не классифицируемое, или на активную фазу шизофрении.

6. Ситуации, в которых врач, установив депрессивное расстройство, не может точно определить, первично оно или вызвано приемом каких-либо веществ или является следствием общего медицинского заболевания.

Для некоторых из этих и других категорий депрессивных состояний (постпсихотическое депрессивное расстройство при шизофрении, предменструальное дисфорическое расстройство, малое депрессивное расстройство, рекуррентное кратковременное депрессивное расстройство, смешанное тревожно-депрессивное расстройство, депрессивное личностное расстройство, а также альтернативный критерий Б для дистимического расстройства), в классификации DSM-IV предложены более детальные экспериментальные диагностические критерии.

Биполярные расстройства (БР)

296.5x - Биполярное I расстройство, текущий (или самый последний) депрессивный эпизод (БР-1).

А. Текущий (или самый последний) большой депрессивный эпизод.

Б. Наличие в анамнезе хотя бы одного маниакального или смешанного эпизода.

В. Эпизоды расстройств настроения в критериях А и Б не отвечают лучшим образом критериям шизоаффективного расстройства и не удовлетворяют критериям шизофрении, шизофреноформного расстройства, бредового расстройства или психотического расстройства, нигде более не классифицируемого.

Пятым знаком, как и при большом депрессивном расстройстве (см. выше), может кодироваться выраженность эпизода, наличие психотических черт и чистота ремиссии. Кроме того, дополнительно можно отмечать затяжное течение эпизода, начало в послеродовом периоде и синдромальные особенности (преобладание кататонических, меланхолических или атипичных черт). Для оценки течения заболевания также возможна регистрация полного или неполного выздоровления между эпизодами, выделение сезонного типа и быстрой цикличности.

Быстрая цикличность: уточнение делается при наличии по крайней мере 4 эпизодов нарушений настроения за последние 12 месяцев, которые отвечают критериям большого депрессивного эпизода, маниакального, смешанного или гипоманиакального эпизода.

Примечание: Эпизоды должны быть отграничены друг от друга частичной или полной ремиссией продолжительностью не менее 2 месяцев или переходом в эпизод противоположного полюса (например, большого депрессивного эпизода в маниакальный эпизод).

296.89 Биполярное II расстройство (рекуррентные большие депрессивные эпизоды с гипоманиакальными эпизодами) (БР-II)

А. Наличие (возможно, по анамнестическим данным) одного или более большого депрессивного эпизода.

Б. Наличие (возможно, по анамнестическим данным) по крайней мере одного гипоманиакального эпизода.

В. Никогда не было маниакального или смешанного эпизодов.

Г. Симптомы расстройств настроения в критериях А и Б не отвечают лучшим образом критериям шизоаффективного расстройства и не удовлетворяют критериям шизофрении, шизоаффективного расстройства, бредового расстройства или психотического расстройства, нигде более не классифицируемого.

Е. Симптомы вызывают клинически значимое страдание или нарушение социальной, трудовой или другой важной сферы деятельности.

Для текущего или самого последнего эпизода уточняется гипоманиакальный или депрессивный (большой депрессивный эпизод) тип. Другие уточнения для текущего или самого последнего эпизода, а также для вариантов течения такие же, как и при биполярном I расстройстве (см. выше).

301.13 Циклотимическое расстройство (ЦР)

А. В течение по крайней мере 2 лет наличие нескольких периодов с симптомами гипомании и нескольких периодов с симптомами депрессии, которые, однако, не удовлетворяют критериям большого депрессивного эпизода.

Примечание: У детей и подростков длительность должна быть не менее 1 года.

Б. В течение указанного 2-летнего периода (для детей и подростков в течение 1 года) не было одновременного периода продолжительностью более чем в 2 месяца без симптомов из критерия А.

В. В первые 2 года расстройства не наблюдалось ни одного большого депрессивного эпизода, маниакального эпизода или смешанного эпизода.

Примечание: После инициального двухлетнего течения циклотимического расстройства (1 года для детей и подростков) могут накладываться маниакальные или смешанные эпизоды (в этом случае возможна диагностика как биполярного I расстройства, так циклотимического расстройства) или биполярного депрессивного расстройства (в этом случае возможна диагностика как биполярного II расстройства, так и циклотимического расстройства).

Г. Симптомы критерия А не отвечают лучшим образом критериям шизоаффективного расстройства и не удовлетворяют критериям шизофрении, шизофреноформного расстройства, бредового расстройства или психотического расстройства, нигде более не классифицируемого.

Д. Симптомы не являются следствием прямого физиологического действия веществ (например, наркотиков, лекарственных средств) или общего медицинского заболевания (например, гипертиреозидизма).

Е. Симптомы вызывают клинически значимое страдание или нарушение социальной, трудовой или другой важной сферы деятельности.

296.80 Биполярное расстройство, нигде более не классифицируемое

Эта категория включает расстройства с биполярными чертами, не отвечающими критериям любого специфического биполярного расстройства. Примеры расстройств, включаемых в эту рубрику:

1) Очень быстрые смены (в течение дней) между маниакальными и депрессивными состояниями, которые не отвечают критериям длительности маниакального эпизода или большого депрессивного эпизода.

2) Рекуррентные гипоманиакальные эпизоды без интеркуррентных депрессивных симптомов.

3) Маньякальные или смешанные эпизоды накладываются на бредовое расстройство, резидуальную шизофрению или психотическое расстройство, нигде более не классифицируемое.

4) Ситуации, в которых врач, установив биполярное расстройство, не может точно определить, первично оно или вызвано приемом каких-либо веществ или является следствием общего медицинского заболевания.

Другие расстройства настроения

293.83 Расстройство настроения, вызванное ... (указать общее медицинское состояние)

Уточнить: с депрессивными чертами (если доминирует депрессивное настроение, которое, однако, не отвечает критериям большого депрессивного эпизода) или с депрессивным состоянием, подобным большому депрессивному эпизоду (если критерии выполняются).

Расстройство настроения, вызванное веществом (шифр зависит от использованной субстанции - 291.8 - алкоголь, 292.84 - другие вещества) с депрессивными чертами (уточнение), развившееся в период интоксикации или в период отнятия (уточнить).

296.90 Расстройство настроения, нигде более не классифицируемое

Рубрика включает расстройства настроения, которые не отвечают критериям любого специального расстройства настроения, и когда затруднительно выбрать между депрессивным расстройством, нигде более не классифицируемым, и биполярным расстройством, нигде более не классифицируемым (например, острое возбуждение).

Классификация DSM-IV предусматривает возможность постановки многоосевого диагноза, отражающего различные стороны состояния больного, что может помочь врачу в построении плана лечения и определении прогноза заболевания. Диагностика может быть дополнена по 5 осям:

Ось I: Клинические расстройства и другие состояния, которые могут быть в фокусе клинического внимания.

Ось II: Расстройства личности, задержка психического развития.

Ось III: Общие медицинские заболевания (состояния).

Ось IV: Психосоциальные и местные (окружающей среды) проблемы.

Ось V: Глобальная оценка деятельности по специальной континуальной шкале, учитывающей уровень психологической, социальной и трудовой адаптации.

Первостепенное значение для диагностики хронических депрессивных состояний в рамках дистимии или циклотимии имеет II ось, по которой они могут быть отделены или дополнены личностными расстройствами. Ранее, как известно, многие из этих амбулаторных больных диагностировались в рамках личностной патологии. Однако, успехи психофармакотерапии, прежде всего применение

антидепрессантов и нормотимиков, существенно расширили границы аффективной патологии и развеяли миф о неизлечимости некоторых патологических нарушений личности.

В соответствии с приведенными выше критериями алгоритм дифференциальной диагностики депрессивных расстройств по DSM-IV выглядит следующим образом (см. рис. 3.1.2.).

В отличие от базовой (получившей наибольшее распространение) классификации DSM-III-R в четвертом издании при определении большого депрессивного эпизода даются более точные критерии отграничения от реакции горя вследствие утраты близкого человека. При ее продолжительности более 2 месяцев и достаточной выраженности симптоматики может быть диагностирован большой депрессивный эпизод. В новой редакции биполярные расстройства разделены на I и II типы. Расстройства настроения вследствие общего медицинского заболевания и воздействия веществ перенесены из рубрики "Органические расстройства настроения" в рубрику "Расстройства настроения". Кроме того, введено несколько дополнительных характеристик, позволяющих более дифференцированно квалифицировать синдромальные особенности (кататонические, меланхолические, атипичные черты) или варианты течения заболевания (тип ремиссии, сезонность, быстрая цикличность), а также предложены экспериментальные критерии для многих новых категорий аффективных расстройств (постпсихотическое депрессивное расстройство при шизофрении, малое депрессивное расстройство, рекуррентное кратковременное депрессивное расстройство, смешанное тревожно-депрессивное расстройство, депрессивное личностное расстройство и альтернативный критерий Б для дистимического расстройства). Все эти изменения в значительной мере расширяют диагностические возможности новой американской классификации, одновременно сближая ее с МКБ-10.

Вместе с тем, классификации, как видно, имеют и некоторые отличия, в том числе ряд существенных (см. табл. 3.1.1). Прежде всего, DSM-IV более тщательно приводятся отдельные критерии и симптомы и более строго относятся к соблюдению временных параметров. В частности, для диагностики большого депрессивного эпизода жестко необходим минимальный двухнедельный период, а для диагностики депрессивного эпизода в МКБ-10 для тяжелых состояний допускается и меньший срок. Снижение самооценки и идеи самоуничтожения или вины даются как разные симптомы (в DSM-IV они объединены). Это же относится к более четкому отграничению большого депрессивного эпизода в DSM-IV от острых психогенных депрессивных реакций (например, реакции горя в связи с утратой близкого человека, длящиеся менее 2 месяцев). По-разному оценивается степень тяжести эпизода. В частности, в МКБ-10 легкий депрессивный эпизод квалифицируется при наличии 4 симптомов из 10,

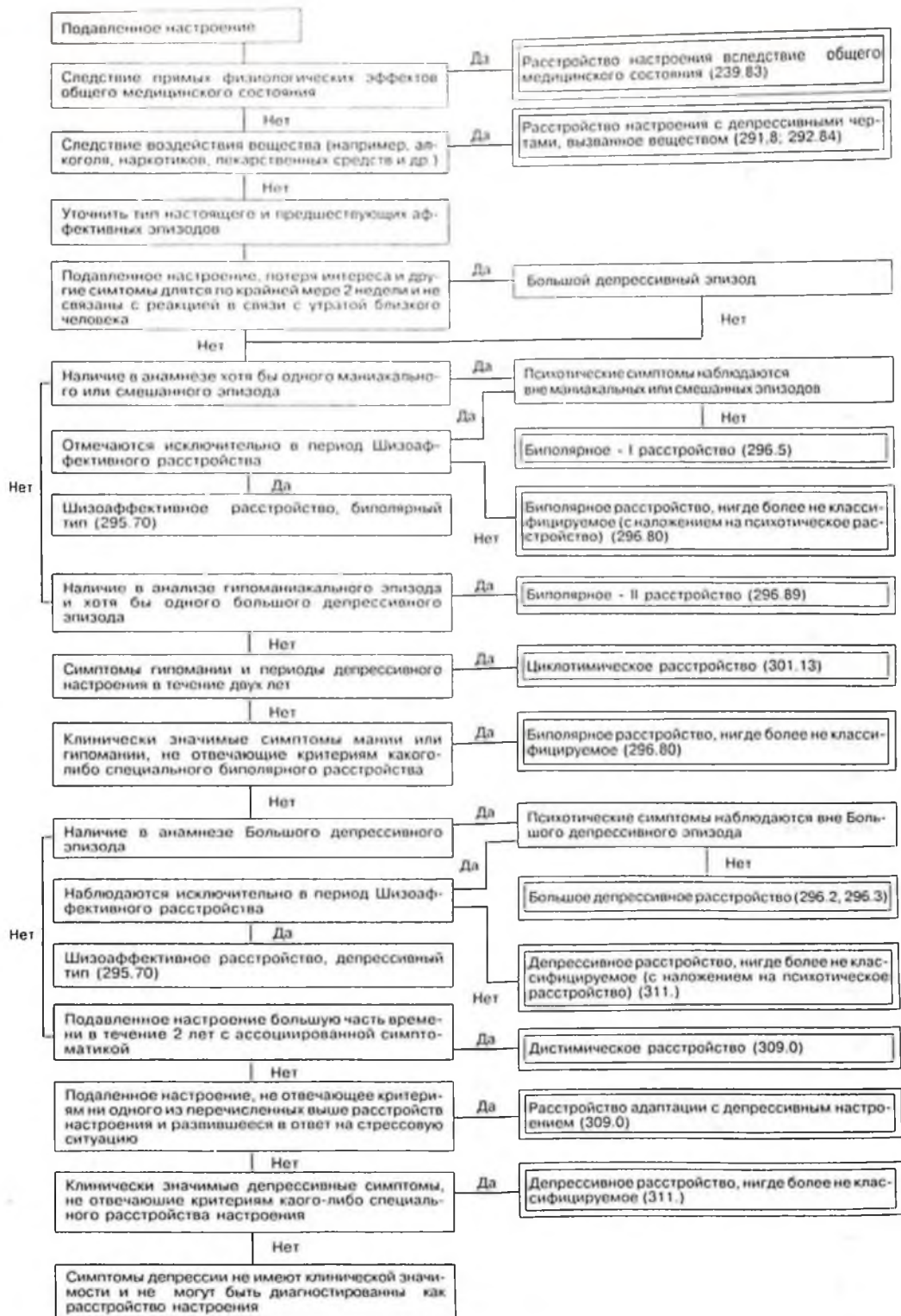


Рис. 3.1.2. Дифференциально-диагностический алгоритм для депрессивных расстройств по DSM-IV.

а в DSM-IV - 5 из 9, и хотя критерии уровня нарушения социально-трудовой адаптации в целом совпадают, это состояние, по-видимому, более подходит к определению "малое депрессивное расстройство" из экспериментальных диагностических критериев. Все это делает категорию депрессивного эпизода по МКБ-10 более широким диагностическим понятием, охватывающем значительно большее число недостаточно дифференцированных нозологически депрессивных состояний.

В отношении синдромальной квалификации в DSM-IV также имеется больше возможностей (выделяются депрессии с преобладанием кататонических, меланхолических или атипичных черт), в то время как в МКБ-10 делается акцент только на так называемый "соматический" симптомокомплекс, который очень близок к выделяемому в DSM-IV меланхолическому варианту. Фактически в этих случаях речь идет об эндогенной депрессии в классическом понимании. В современных классификациях ей отводится всего лишь роль подтипа (варианта).

Биполярные расстройства в DSM-IV также оцениваются более дифференцированно - отдельно выделяется II тип биполярного расстройства, протекающего преимущественно в виде депрессивных эпизодов с редкими гипоманиакальными состояниями. Дистимия и циклотимия в МКБ-10 объединены в одну рубрику хронических (аффективных) расстройств настроения, в то время как в DSM-IV они рассматриваются соответственно в рамках депрессивного или биполярного расстройства и ограничены более точными симптоматологическими и временными критериями (двухлетний период с короткими бессимптомными ремиссиями, не превышающими одновременно двух месяцев).

В отличие от МКБ-10 в американской классификации большее внимание также уделяется вопросам течения и состояния ремиссии, в частности, предусмотрена возможность регистрации полной или частичной ремиссии, хронического течения, сезонных обострений, послеродового начала, быстрой цикличности и др. Депрессивные состояния, вызванные экзогенно-органическими причинами, в МКБ-10 рассматриваются в рамках органических аффективных расстройств (F 06.3) или психических и поведенческих расстройств вследствие употребления психоактивных веществ (F 1).

Таким образом, новый десятый пересмотр классификации психических расстройств (МКБ-10) по сравнению с более хорошо знакомым отечественным психиатрам девятым пересмотром в отношении систематики депрессивных состояний значительно приближен к американским диагностическим критериям. При этом единое понятие маниакально-депрессивного психоза (МДП) упразднено и вместо циркулярного типа МДП введен термин биполярное аффективное расстройство, а вместо депрессивного типа - рекуррентное депрессивное расстройство.

При этом текущий депрессивный эпизод дифференцируется по различной степени тяжести: легкий, умеренной выраженности и тяжелый. Этим *de jure* признаются коренные диагностические различия между биполярными и рекуррентными (униполярными) депрессиями. С другой стороны, в новой классификации понятие рекуррентного депрессивного расстройства представляется значительно менее определенным, чем униполярная депрессия, расширение границ которой происходит как за счет случаев тяжелых реактивных (психогенных) депрессий, так и за счет депрессивно-бредовых вариантов шизоаффективного психоза (особенно, депрессивно-параноидной формы рекуррентной шизофрении) ввиду возможности включения в эту рубрику депрессивных эпизодов с психотическими чертами, в том числе неконгруэнтными аффекту (т.е. типичной для шизофрении галлюцинаторно-бредовой симптоматики).

Помимо этого, циклотимия выведена за рамки циркулярного психоза (биполярного аффективного расстройства) и рассматривается в хронических (персистирующих) аффективных расстройствах. К этой же категории относится теперь совершенно новое для нашего врача понятие дистимии, случаи которой ранее обычно определялись в рамках невротической депрессии или депрессивного невроза и более редко - в рамках депрессивного типа нарушений личности.

Общим недостатком современных классификаций, основанных на операциональных диагностических критериях, является их недостаточное внимание к типу течения заболеваний. Кроме того, при постановке диагноза, который обязательно несет прогностическую информацию (в том числе о прогнозе эффективности терапии), опытный клиницист, помимо тщательной оценки выраженности отдельных симптомов и квалификации синдрома, обычно оценивает также имеющиеся анамнестические сведения, включая семейный анамнез, и эффективность терапии в предшествующих обострениях. Оценка психического состояния больного в поперечном сечении часто оказывается недостаточной для постановки верного, прогностически ориентированного диагноза. Тем не менее, именно на синдромальной диагностике депрессии строится сегодня большинство терапевтических подходов.

Синдромальная структура депрессивных состояний весьма разнообразна и в значительной мере зависит от интенсивности и качества гипотимного аффекта, а также личностных особенностей больного. Старые авторы синдромальные варианты выделяли в зависимости от доминирующего аффекта, преобладания того или иного компонента депрессивной триады или отдельных симптомов. Крепелин подчеркивал также важность классификации депрессий по их тяжести и описывал простые (*melancholia simplex*) и тяжелые или психотические (*melancholia gravis*) формы. Наиболее часто встречаются описания

простой - или гипотимической - депрессии, характеризующейся обычно умеренной выраженностью симптоматики и гармоничной триадой. В зависимости от преобладания в структуре простой депрессии той или иной симптоматики большинство авторов выделяют также астеническую, апатическую, анергическую или адинамическую, тревожную и дисфорическую или брызжащую депрессии. Реже отдельно описываются ироническая (улыбающаяся) и слезливая депрессии, а также депрессия с преобладанием нарушений сна. Среди тяжелых (психотических) форм традиционно выделяются депрессивный ступор, меланхолический раптус или фуга, сложные бредовые или галлюцинаторно-бредовые депрессии, а также депрессивно-параноидный синдром и меланхолическая парафрения или фантастическая меланхолия (по Крепелину).

Оригинальную систематику депрессий в нозологических рамках фазовых психозов предложил К. Leonhard (1957). Он выделял депрессию бедности участия (близка к анестетическому варианту), депрессию неуверенности (наличие депрессивных идей отношения, иллюзий, галлюцинаций), депрессию самомучения (преобладают бред самоуничтожения, самообвинения и другие депрессивные идеи); светливую депрессию (близка к тревожному варианту) и ипохондрическую депрессию (преобладают ипохондрические переживания, идеи и сенестопатии).

В последнее время большое внимание уделяется вопросам классификации смешанных тревожно-депрессивных состояний, поскольку у большинства больных аффекты тревоги и тоски сосуществуют (Hecht H. с соавт., 1990; Rouillon F. с соавт., 1992). Их разграничение имеет также важнейшее значение для терапии (Дементьева Н.Ф., 1981; Dunner D.L., Dunbar G.C., 1993 и др.). Некоторые авторы предлагают выделять целый спектр переходных синдромов между типичными тревожными и типичными депрессивными состояниями (Hamilton M., 1988; Lader M.H., 1988). J. Angst, A. Dobler-Mikola (1985) выделяют ажитированную депрессию (при одновременном наличии тяжелой, психотической тревоги и депрессии), заторможенную депрессию (при наличии только депрессии), тревожную депрессию (при наличии тревоги и депрессии, но не настолько выраженных, чтобы вызвать психомоторное возбуждение) и неврастенический синдром (при незначительной выраженности аффектов).

Современные западные классификации стараются избежать синдромального деления депрессий. Так, в МКБ-10 уточняется фактически лишь два варианта: депрессия с соматическими симптомами (близка к меланхолическому варианту) и депрессия с психотическими чертами (бредовой вариант). Американские диагностические критерии предусматривают возможность выделения меланхолического варианта, депрессии с кататоническими чертами, депрессии с психотическими чертами (бредовой вариант) и атипичной депрессии.

Обе классификации выделяют также недостаточно очерченное синдромальное понятие дистимии, которое больше определяется параметром затяжного или хронического течения и стоит ближе к концепции невротической депрессии.

Среди отечественных синдромальных систематик наибольшее распространение получила классификация Е.С.Авербуха (1962), который выделял

- 1) меланхолический,
- 2) тревожно-депрессивный,
- 3) астено-депрессивный,
- 4) деперсонализационно-депрессивный,
- 5) навязчиво-депрессивный и
- 6) депрессивно-ипохондрический синдромы.

Т.Ф.Пападопулос (1975) в соответствии со своей структурно-динамической концепцией дает следующую типологию депрессивных приступов типичного циркулярного психоза:

- 1) циклотимические депрессии;
- 2) простые циркулярные депрессии;
- 3) бредовые циркулярные депрессии;
- 4) парафренно-депрессивные циркулярные приступы.

О.П.Вертоградова (1980) по ведущему аффекту группирует депрессии на тревожные, тоскливые, апатические и недифференцированные. При отсутствии какого-либо депрессивного аффекта, но наличии других признаков депрессии диагностируется маскированная депрессия. Расстройства в двигательной или идеаторной сферах имеют ассоциированное значение, по этому критерию выделяются заторможенная, ажитированная, смешанная, или сложная, (при сочетании заторможенности и возбуждения) и диссоциированная (при отсутствии нарушений в идеомоторной сфере) формы депрессий.

Ю.Л.Нуллер, И.Н.Михаленко (1988) выделяют 4 основных депрессивных синдрома: тревожно-депрессивный, меланхолический, анергический и депрессивно-деперсонализационный.

Наряду с этим, существует ряд особых депрессивных синдромов, традиционно рассматривающихся отдельно от различных форм типичной меланхолической депрессии (от наиболее легких и простых ее вариантов до тяжелых бредовых форм). Эти состояния имеют свои характерные, феноменологические особенности, которые проходят стержнем через всю структуру синдрома и не зависят прямо от интенсивности ведущего аффекта. Часто они имеют иной терапевтический прогноз и иную реакцию на тот или иной вид тимоаналептической терапии. К ним относятся анестетическая депрессия или депрессивно-деперсонализационный синдром, который нередко сочетается с явлениями депрессивной дереализации; депрессии с навязчивостями (неврозоподобная депрессия или обсессивно-депрессивный синдром); ипохондрическая или сенесто-ипохондрическая

депрессия; маскированные (скрытые, ларвированные, латентные, вегетативные, соматизированные) депрессии, встречающиеся преимущественно в общемедицинской практике; различные формы атипичных депрессий. Отдельно также принято выделять некоторые переходные варианты, как, например, эндореактивную дистимию Вайтбрехта, депрессию истощения или особые возрастные формы, как, например, инволюционную меланхолию или псевдодementные депрессии. Клинико-психопатологическая характеристика всех этих синдромальных вариантов и особенности применения при них различных антидепрессантов подробно излагаются в следующих разделах.

Еще один подход к классификации, получивший в последнее время широкое распространение в мире, основан на применении современных **квантифицированных шкал регистрации** отдельных, наиболее часто встречающихся симптомов депрессии. На первый взгляд, являясь чисто симптоматологическим и малодифференцированным с клинической точки зрения, этот подход, тем не менее, оказался достаточно продуктивным и приобрел известную популярность, особенно при проведении клинико-терапевтических исследований. Это связано с несколькими причинами:

- 1) простота, объективность и высокая надежность диагностики депрессии;
- 2) быстрое получение сопоставимых выборок больных, хорошо воспроизводимых и сравнимых результатов;
- 3) четкая (балльная) градация тяжести депрессивного синдрома (т.е. возможность количественной типологии депрессий);
- 4) выделение отдельных симптомокомплексов (т.е. элементарной качественной синдромальной типологии депрессий);
- 5) возможность объективной регистрации динамики состояния в целом (оценка эффективности терапии и определение понятия терапевтическая резистентность), а также по симптомокомплексам и отдельным симптомам;
- 6) возможность применения современных статистических методов компьютерной обработки полученных данных.

Все это позволяет быстро получить массу интересной, объективной и сопоставимой информации, что важно прежде всего при клинических испытаниях новых антидепрессантов и определении сравнительных спектров их психотропной активности. Более того, операциональные критерии депрессий современных классификаций (МКБ-10 и DSM-IV) во многом выкристаллизовались на основе годами фильтровавшейся симптоматики основных регистрационных шкал, а при определении тяжести депрессивного эпизода просто опираются на характерные для них признаки выраженности отдельных симптомов. Вместе с тем, не вызывает сомнений, что такой подход в значительной мере обедняет существующую клиническую

реальность, не учитывает нозологическую принадлежность, особенности течения заболевания, важнейшие анамнестические сведения, оттенки синдрома и т.д., что конечно, ограничивает его прогностические возможности. По-видимому, более продуктивным представляется его использование, наряду с другими классификационными подходами и, прежде всего, традиционным типологическим.

В различных психиатрических школах разработано огромное количество квантифицированных шкал для субъективной (опросники для больных) или объективной (сестринской или врачебной) регистрации депрессивной симптоматики. Среди зарубежных наиболее известны шкалы Beck A.T. с соавт. (1961), Zung W.W. (1965), Montgomery S.A., Asberg M. (1979), Bech P., Rafaelsen O.J. (1980), Carroll B.J. с соавт. (1981), Rush A.J. с соавт. (1986); среди отечественных - шкалы, разработанные Ю.Л.Нуллером (1981, 1988) и в нашей клинике Г.Я.Авруцким и С.Г.Зайцевым (1975). Однако, наибольшее распространение в мире получила шкала Макса Гамильтона (Hamilton M., 1960, 1967), ее версия из 21 симптома приводится ниже (см.табл. 3.1.2.). Первоначальный и достаточно часто используемый до настоящего времени вариант состоял из первых 17 пунктов.

Главным показателем шкалы является сумма баллов или общий балл, по которому депрессии разделяют на легкие (7-16 баллов), средней тяжести (17-27 баллов) и тяжелые (более 27 баллов). Клинико-психопатологические характеристики этих депрессий в целом соответствуют описаниям, приведенным в МКБ-10. Кроме того, путем сложных процедур многофакторного анализа были выделены 6 особых относительно независимых кластеров (групп взаимосвязанных симптомов), отражающих различные стороны депрессивных нарушений и позволяющих оценивать их выраженность:

- 1) тревога /соматическая сфера (симптомы 10, 11, 12, 15);
- 2) вес тела (16А и 16Б);
- 3) расстройств мышления (нарушения идеаторной сферы) (2, 3, 9, 19, 20, 21);
- 4) суточная ритмика (18А и 18Б);
- 5) заторможенность (1, 7, 8, 14);
- 6) нарушения сна (4, 5, 6).

Поскольку по глобальной эффективности антидепрессанты мало различаются между собой, эти факторы оказались важным инструментом объективной дифференциации их действия. Так, например, было показано, что селективные ингибиторы реаптейка серотонина уступают трициклическим антидепрессантам в отношении нормализации сна (Bech P., 1989; 1993) в активной фазе терапии, однако при продолжении терапии это преимущество исчезает, так как сонливость расценивается уже как побочный эффект. Аналогично этому было обнаружено, что по редукции фактора тревоги серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин и пароксетин) превосходят

Шкала Гамильтона для оценки депрессий.

При оценке симптома необходимо выбрать и зачеркнуть только один какой-либо балл
<p>1. Пониженное настроение (переживания печали, безнадежности, беспомощности, малоценности)</p> <p>4 - больной при общении вербальным и невербальным образом спонтанно выражает только эти чувства</p> <p>3 - больной выражает свои аффективные переживания невербальным образом (мимикой, голосом, готовностью к плачу и т.д.)</p> <p>2 - спонтанно сообщает о своих переживаниях вербальным образом (рассказывает о них)</p> <p>1 - сообщает о своих переживаниях только при расспросе</p> <p>0 - отсутствует</p>
<p>2. Чувство вины</p> <p>4 - слышит голоса обвиняющего или унижающего содержания, испытывает угрожающие зрительные галлюцинации</p> <p>3 - свое болезненное состояние расценивает как наказание, имеют место бредовые идеи преследования</p> <p>2 - идеи вины и наказания за ошибки и грехоподобные поступки в прошлом</p> <p>1 - идеи самоуничтожения, самоупреки, испытывает ощущение, что является причиной страдания других людей</p> <p>0 - отсутствует</p>
<p>3. Суицидальные тенденции</p> <p>4 - суицидальная попытка (любая серьезная суицидальная попытка оценивается в 4 балла)</p> <p>3 - суицидальные мысли или жесты</p> <p>2 - высказывает мысли о своей смерти или любые другие идеи о нежелании жить</p> <p>1 - высказывает мысли о бессмысленности, малоценности жизни</p> <p>0 - отсутствуют</p>
<p>4. Трудности при засыпании</p> <p>2 - ежедневные жалобы на трудности при засыпании</p> <p>1 - периодические жалобы на трудности при засыпании, напр., на то, чтобы уснуть требуется более получаса</p> <p>0 - отсутствуют</p>
<p>5. Бессоница</p> <p>2 - не спит в течение ночи (любое вставание с постели ночью, за исключением посещения туалета, оценивается в 2 балла)</p> <p>1 - жалуется на возбуждение и беспокойство в течение ночи</p> <p>0 - отсутствует</p>
<p>6. Ранние пробуждения</p> <p>2 - при пробуждении заснуть повторно не удается</p> <p>1 - просыпается рано, но снова засыпает</p> <p>0 - отсутствуют</p>
<p>7. Работа и деятельность</p> <p>4 - неработоспособен по причине настоящего заболевания. В период пребывания в стационаре пункт оценивается в 4 балла, если больной не проявляет никакой активности, кроме обычных действий по обслуживанию самого себя или испытывает трудности даже в этом.</p> <p>3 - существенное понижение активности и продуктивности. В стационаре пункт оценивается в 3 балла, если больной занят какой-либо деятельностью (помощь медицинскому персоналу, хобби и др.), кроме обычных действий по обслуживанию самого себя, не менее 3 часов в день.</p> <p>2 - потеря интереса к профессиональной деятельности, работе и развлечениям, определяемая прямо по жалобам больного или косвенно по степени проявляемого им безразличия к окружающему, нерешительности и колебаний(ощущение, что он должен заставлять себя работать или заниматься чем-либо).</p> <p>1 - мысли и ощущения усталости, слабости и неспособности выполнять тот или иной вид деятельности.</p> <p>0 - трудностей не испытывает</p>

<p>8. Заторможенность (замедленность мышления и речи, трудности при концентрации внимания, снижение двигательной активности)</p> <p>4 - полный ступор 3 - беседа с больным затруднена 2 - явная заторможенность в беседе 1 - незначительная заторможенность в беседе 0 - темп мышления и речи без изменений</p>
<p>9. Возбуждение</p> <p>2 - заламывает руки, кусает ногти, губы, рвет волосы 1 - двигательное беспокойство, "игра руками, волосами" 0 - отсутствует</p>
<p>10. Тревога психическая</p> <p>4 - спонтанно излагает свои тревожные опасения 3 - признаки особого беспокойства обнаруживаются в мимике и речи 2 - беспокоится по незначительным поводам 1 - внутренне напряжен и раздражен 0 - отсутствует</p>
<p>11. Тревога соматическая (физиологические признаки тревоги - гипервентиляция, задержки дыхания, частое мочеиспускание, обильное потоотделение, сердечно-сосудистые расстройства, головные боли, желудочно-кишечные нарушения - сухость во рту, боли в желудке, повышенное газоотделение, диарея и др.)</p> <p>3 - очень тяжелая, вплоть до функциональной недостаточности 2 - тяжелая 1 - средняя 0 - отсутствует</p>
<p>12. Желудочно-кишечные соматические нарушения</p> <p>2 - испытывает трудности в еде без помощи персонала, нуждается в назначении слабительных и других лекарственных средств, способствующих нормальному пищеварению 1 - жалуется на отсутствие аппетита, но ест самостоятельно без принуждения, испытывает ощущение тяжести в желудке 0 - отсутствуют</p>
<p>13. Общесоматические симптомы</p> <p>2 - отчетливая выраженность какого-либо соматического симптома оценивается в 2 балла 1 - ощущение тяжести в конечностях, спине, голове, боли в спине, голове, мышечные боли. Ощущение усталости и потери энергии 0 - отсутствуют</p>
<p>14. Расстройства сексуальной сферы</p> <p>2 - отчетливая выраженность снижения полового влечения 1 - легкая степень снижения полового влечения 0 - отсутствуют</p>
<p>15. Ипохондрические расстройства</p> <p>4 - бредовые ипохондрические идеи 3 - частые жалобы, призывы о помощи 2 - особая озабоченность своим здоровьем 1 - повышенный интерес к собственному телу 0 - отсутствуют</p>
<p>16. Потеря веса (оцениваются пункты А и Б)</p> <p>А. Оценка производится по анамнестическим данным 2 - потеря веса составила 3 или более кг 1 - потеря веса составила от 1 до 2,5 кг 0 - потери веса не наблюдалось</p> <p>Б. Оценка производится еженедельно в соответствии с показаниями взвешиваний 2 - потеря веса составляет 1 или более кг в неделю 1 - потеря веса составляет менее 0,5 кг в неделю 0 - потеря веса составляет менее 0,5 кг в неделю</p>

<p>17. Отношение к своему заболеванию</p> <p>2 - больным себя не считает</p> <p>1 - признает, что болен, но связывает причины заболевания с пищей, климатом, перегрузками на работе, вирусной инфекцией и т.д.</p> <p>0 - считает себя больным депрессией</p>
<p>18. Суточные колебания состояния</p> <p>А. Отметить, когда наблюдаются ухудшение состояния - утром или вечером</p> <p>2 - вечером</p> <p>1 - утром</p> <p>0 - состояние не меняется</p> <p>Б. Если колебания имеются, уточнить их выраженность</p> <p>2 - выраженные</p> <p>1 - слабые</p> <p>0 - состояние не меняется</p>
<p>19. Деперсонализация и дереализация (чувство нереальности мира, нигилистические идеи)</p> <p>4 - полностью охватывают сознание больного</p> <p>3 - сильно выражены</p> <p>2 - умеренно выражены</p> <p>1 - слабо выражены</p> <p>0 - отсутствуют</p>
<p>20. Бредовые (параноидные, персекуторные) расстройства</p> <p>3 - бредовые идеи отношения и преследования</p> <p>2 - идеи отношения</p> <p>1 - повышенная подозрительность</p> <p>0 - отсутствуют</p>
<p>21. Обсессивно-компульсивные расстройства</p> <p>2 - сильно выражены</p> <p>1 - слабо выражены</p> <p>0 - отсутствуют</p>
<p>Общий балл -</p>

такие седативно-анксиолитические препараты (в соответствии со схемой Кильгольца), как амитриптилин и миансерин (Kasper S., 1989). Таким образом, было доказано, что они являются неседативными анксиолитическими антидепрессантами, т.е. обладают собственным анксиолитическим действием.

Шкала Гамильтона позволила объективизировать и унифицировать оценку эффективности терапии антидепрессантами. Дело в том, что в течение активной фазы лечения (4-8 недель) депрессивная симптоматика полностью практически никогда не редуцируется и объективно оценить, есть эффект или его нет, бывает крайне затруднительно. Путем длительной дискуссии большинство исследователей пришло к заключению, что редукция выраженности симптоматики по шкале Гамильтона на 50% высоко коррелирует с глобальной субъективной оценкой эффективности терапии врачом как умеренной (средней) или высокой, а также с последующим установлением

ремиссии. Это же позволило дать более четкое и объективное определение понятию терапевтически резистентных депрессий.

Учитывая все эти преимущества, некоторые авторы даже считают, что чем делить депрессии на "малые" и "большие", лучше просто приводить общий балл по шкале Гамильтона (Bech P., 1993 и др.).

Таким образом, несмотря на множество предложенных классификаций и различных подходов к ним, современная диагностика и систематика депрессий еще далека от совершенства, поскольку не может учесть сразу разные аспекты клиники, механизмов развития и течения депрессий и, главное, дать удовлетворительный ближайший и отдаленный индивидуальный прогноз. Вместе с тем, для успешного проведения тимоаналептической терапии прогностически ориентированная клиническая систематика имеет первостепенное значение. В настоящее время при выборе антидепрессанта мы вынуждены руководствоваться, в основном, их фармакологическими и эмпирически найденными клиническими характеристиками действия. Поэтому различные варианты депрессий в зависимости от их происхождения, синдромальных оттенков и характера течения имеют свои особенности применения антидепрессантов.

КЛИНИКА, СИНДРОМАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕРАПИЯ ЭНДОГЕННЫХ ДЕПРЕССИЙ

В классическом описании депрессивные состояния характеризуются замедлением или угнетением практически всех сторон психической жизни: эмоциональной, интеллектуальной и поведенческой. Е. Крепелин одним из первых обратил на это внимание и описал так называемую меланхолическую триаду признаков: снижение настроения, идеаторную и моторную заторможенность. Клинически это проявляется в замедлении процессов мышления и речи, снижении общей двигательной активности и энергичности, угнетении влечений (в том числе полового и пищевого инстинктов), подавлении или утрате инстинкта самосохранения (обесценивание жизни, утрата страха перед смертью и аутоагрессивные, суицидальные тенденции) и ангедонии, т.е. неспособности получать удовольствие. Выраженность депрессивной симптоматики может в значительной степени варьировать от легкого замедления психомоторной активности до появления ступора, бреда, галлюцинаций и расстройств сознания, т.е. существенных нарушений в сферах мышления и восприятия.

С точки зрения Т.Ф. Пападопулоса (1975), структурные элементы любой депрессии включают в себя:

- 1) ослабление витальных стимулов (побуждений),
- 2) тягостное (депрессивное, тоскливое, тревожное) настроение,
- 3) расстройство чувства эмоционального участия и реагирования (апатия, депрессивная дезактуализация),
- 4) поляризацию сознания больного на телесном и психическом состоянии,
- 5) пессимистическую направленность мышления.

Клиническая динамика и проявления депрессии на разных этапах отражают базисные расстройства вегетативной регуляции, витальных побуждений и аффекта (настроения). Аффект может выступать в виде тоски, тревоги, бесчувствия или их сочетаний. Дефицит

витальных побуждений проявляется множеством симптомов - от простой вялости и сниженного жизненного тонуса до состояния разбитости, потери энергии, окаменелости и полного бессилия. Сомато-вегетативные расстройства характеризуются бессонницей, чаще ранними пробуждениями, головными болями, нарушениями периферического кровообращения (цианоз, холодные конечности), явлениями артериальной гипертензии, потерей аппетита со снижением веса тела, пониженным слюноотделением, сухостью языка (симптом В.П.Осипова) и других слизистых оболочек, а также кожных покровов, повышенной ломкостью ногтей и волос, задержкой месячных у женщин. Очень часто встречается триада В.П.Протопопова: расширение зрачков (мидриаз), тахикардия и спастические запоры.

В сфере мышления, помимо общей идеаторной заторможенности, трудностей в сосредоточении и крайней нерешительности, депрессию также характеризует пессимистическая или критическая (отрицательная) оценка собственной личности (идеи самоуничтожения, малоценности), окружающего мира (все вокруг представляется в мрачном свете, люди преследуют только свои личные, корыстные интересы и т.д.) и будущего (ситуация кажется перманентно безнадежной без всяких проблесков на улучшение). Во многих случаях больные полностью лишены возможности проецирования себя в будущее. Вследствие измененного ощущения времени у них отсутствует чувство ожидания и способность прогнозировать события.

Типичный вариант простой (гипотимической) депрессии (*melancholia simplex* Крепелина) характеризуется умеренной выраженностью симптоматики и преобладанием угнетенного меланхолического настроения. В легких случаях это грусть, печаль, уныние, в тяжелых - предсердная тоска с физически тягостными ощущениями в виде "душевной боли", "камня" или "тяжести на душе", которая иногда сопровождается неопределенным чувством грядущего несчастья или отчаяния. Мышление больных проникнуто тотальным пессимизмом, ничто не радует и никогда больше не будет радовать, весь мир (его прошлое, настоящее и будущее) представляется в мрачном свете. Одно разочарование следует за другим. Резкой критике подвергаются собственные действия. Везде видятся непреодолимые трудности; жизнь кажется бесцельной, а ситуация - безнадежной. С другой стороны, отмечается инертность мышления, мыслительный процесс затруднен, больной испытывает трудности при сосредоточении, крайнюю нерешительность, выполнение любой ранее легко выполнявшейся задачи требует предельной концентрации внимания и волевых усилий. В более тяжелых случаях Крепелин описывал полную обездвиженность или паралич мыслей. Нередко больные жалуются на их отсутствие, "пустоту в голове". Довольно часто предъясняются жалобы на снижение памяти.

Окружающее воспринимается в серых или черно-белых, монохроматических тонах; яркие цвета не находят эмоционального отклика в душе. Течение происходящих вокруг событий и даже самого времени замедляется. Больные часто замечают, что потеряли чувство времени, минуты растягиваются в часы, прежде незамечаемое время "замедлило свой бег", "тянется бесконечно долго" или вовсе "остановилось". Любые события (радостные или печальные) не получают эмоционального резонанса. Эти переживания психологически воспринимаются крайне болезненно, поскольку фактически представляют собой отчуждение личности от окружающего мира. В широком смысле уже на этих ранних этапах заболевания речь идет о феномене депрессивной деперсонализации. При углублении депрессии утрачивается энергия и ощущение витальности существования, нарастает чувство одиночества, отгороженности от мира, появляется страх "сойти с ума".

Несмотря на довольно яркую и специфическую картину, врачу часто бывает сложно понять больного, проникнуть в его внутренний мир, "почувствовать" депрессию. Это связано с тем, что больные в силу своего состояния и необычности переживаний не могут четко выразить свои переживания и описывают их образно или как нечто совершенно особое, непохожее на чувство горя, которое испытываешь при различных трагических событиях, включая смерть близких родственников. Даже у творческих, высокообразованных личностей описание тягостных депрессивных переживаний, явлений деперсонализации и особенно мучительное чувство витальной тоски вызывает значительные затруднения. Часто больные ошибочно ищут помощи у терапевта, предъявляя многочисленные жалобы на слабость, вялость, упадок сил, неспособность работать, тягостные ощущения (жжение, тупая, ноющая боль и т.д.) за грудиной или в эпигастральной области. В постановке диагноза помогают объективные данные: сомато-вегетативные симптомы (нарушение сна, снижение аппетита, похудание, запоры и т.д.), внешний облик больного и отчетливое снижение уровня социального функционирования.

У большинства больных чувство витальной тоски сочетается с тревожными переживаниями, и тогда, если оба компонента имеют примерно равную выраженность, говорят о смешанном тревожно-тоскливом аффекте. При этом больные сами с трудом могут дифференцировать эти феномены. Тревога может обнаруживаться в виде легкого беспокойства, внутреннего напряжения, особенно выраженных при необходимости принятия решений, опасений о своей несостоятельности или даже развернутой ажитации. Соотношение и интенсивность тревожного и тоскливого компонентов значительно колеблется в зависимости от состояния больного. О.П.Вертоградова (1980), наряду с традиционными аффектами тоски или тревоги, выделяет аффект апатии. На первый взгляд, апатия как

недостаточность или отсутствие эмоциональных переживаний противоречит понятию аффекта. Однако феноменологически апато-абулические расстройства переживаются больными наиболее тягостно и как проявление общего снижения психоэнергетического тонуса организма несомненно являются, одной из базальных характеристик депрессивного аффекта. Более того, апатический аффект часто не распознается, так как может сочетаться с тоской или тревогой, которые перекрывают его, и выявляется лишь в процессе терапевтической динамики после их отсекания (О.П. Вертоградова, В.Н. Волошин, 1983). В последние годы такие больные все чаще встречаются в психиатрической практике.

Явления психомоторной заторможенности при простой (гипотимической) депрессии обычно выражены умеренно. Больные жалуются на вялость, слабость, усталость, движения и реакции замедленные. Они становятся бездеятельными, залеживаются в постели. Темп речи медленный, ответы односложные, голос глухой, маломодулированный, иногда с мрачными интонациями. Довольно характерна согбенная поза (опущенные плечи, голова) и скорбная, малоподвижная мимика больного (уголки рта опущены книзу, взгляд тусклый, в глазах нет блеска, верхние веки кажутся тяжелыми, обездвиженными, улыбка дается с трудом и получается вымученной). У некоторых больных лицо полностью лишено каких бы то ни было эмоций, выразительности, мимика крайне инертна или полностью отсутствует (амимия). Другие больные пытаются шутить, подтрунивать над собой (ироническая или улыбающаяся депрессия), однако улыбка обычно неестественна, носит натянутый характер. В таких случаях за напускной бравадой часто стоит тяжелая и суицидоопасная депрессия.

В целом гармоничная гипотимическая депрессия хорошо лечится любимыми антидепрессантами. Терапевтическая тактика должна быть подчинена перечисленным в главе 1.3 основным принципам проведения тимоаналептической терапии. При преобладании тоски и заторможенности назначаются средства с преимущественно стимулирующими и тимоаналептическими свойствами (имипрамин, дезипрамин, флуоксетин, мапротилин, пиразидол), а при преобладании тревожного аффекта и психомоторной ажитации - антидепрессанты с седативным действием (амитриптилин, тримипрамин, доксепин, миансерин, азафен, тразодон). В случае смешанного тревожно-тоскливого аффекта чаще назначают антидепрессанты широкого спектра или сбалансированного действия (пиразидол, мапротилин, дибензепин, досулепин, сертралин, кароксазон и др.).

Обычно для успешной терапии простой, нетяжелой депрессии оказывается достаточным адекватное применение "малых" антидепрессантов, обладающих умеренно выраженными побочными явлениями. Отличный эффект при высокой переносимости дают также

новые селективные серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин), а также обратимые ингибиторы MAO (пиразидол, бефол, моклобемид). "Большие" антидепрессанты применяются редко и только в умеренных дозах (до 75-150 мг/сут).

Поскольку лечение таких депрессий в большинстве случаев проводится амбулаторно, дозы наращивают постепенно и в течение 1-2 недель доводят их до среднего уровня. В этот период, как правило, уже отмечаются первые признаки улучшения состояния в виде повышения аппетита, уменьшения выраженности бессонницы и другой сомато-вегетативной симптоматики. Вслед за этим уменьшается интенсивность сначала физических, а затем психических проявлений тоски. Все компоненты депрессивной триады редуцируются равномерно, гармонично по мере уменьшения глубины депрессии. О наличии эффекта можно судить уже через 3-4 недели лечения. Полностью депрессивная симптоматика обычно исчезает через 1-2 месяца адекватной терапии. После этого дозу антидепрессанта постепенно снижают (примерно наполовину) и продолжают лечение еще в течение 3-4 месяцев.

Решение о дальнейшей терапии принимают в зависимости от особенностей течения заболевания, в частности, от частоты обострений и их полярности. При частых фазах еще до полной отмены антидепрессанта назначают профилактическую терапию карбамазепином (чаще при униполярном течении) или солями лития (чаще при биполярном течении). При униполярном течении в последнее время рекомендуют также проводить длительную терапию селективными серотонинергическими антидепрессантами (флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам и др.) (Burrows G. с соавт., 1988; Kupfer D.J., Frank E., 1992; Montgomery S.A. с соавт., 1994 и др.).

В зависимости от преобладания в структуре простой депрессии той или иной симптоматики обычно выделяют несколько отдельных синдромальных вариантов, при которых имеются некоторые особенности проведения тимоаналептической терапии.

Астеническая депрессия (Е.С.Авербух, 1962) характеризуется преобладанием психастенических жалоб, сенсорной гиперестезией, эмоциональной лабильностью, особым типом астенического мышления (интеллектуальная или психическая астения), при котором отмечается быстрая истощаемость, страдает понимание сложной взаимосвязи между явлениями, и общей вялостью, слабостью, быстрой утомляемостью, т.е. элементами физической астении, но наиболее выраженными в утренние часы. Раздражительность легко сменяется слезами. Настроение сниженное, моторика и речь несколько замедлены, однако наиболее тягостно больными переживается свое интеллектуальное бессилие. Диагностика легких вариантов таких

депрессий достаточно трудна, особенно у больных с психастеническими чертами характера. В отличие от астенических состояний симптоматика обычно развивается спонтанно (т.е. без истощающих факторов) и не усиливается к вечеру.

Астенические депрессии следует отличать от более тяжелых случаев депрессии истощения (Kielholz P., 1970), которые развиваются под воздействием повторных психотравмирующих внешних факторов и на первых стадиях также характеризуются выраженной астенией с присущими ей гиперестезией, раздражительностью, быстрой утомляемостью и многообразными функциональными психосоматическими расстройствами. В последующем их течение приобретает затяжной характер с формированием более типичной депрессивной симптоматики и преобладанием ипохондрических переживаний или фиксации на психотравмирующих ситуациях.

Фармакотерапия астенических депрессий может быть достаточно трудной, т.к. типичные трициклические антидепрессанты часто оказываются неэффективными. Успех тимоаналептической терапии зависит, прежде всего, от умения вычленить депрессивный радикал и провести дифференциальную диагностику с астеническими состояниями другого генеза.

Наиболее эффективными препаратами в этих случаях являются антидепрессанты с отчетливым стимулирующим компонентом действия: ингибиторы МАО (ниаламид, моклобемид, бефол, сиднофен, пиразидол, индопан), дофаминергические (аминептин, бупропион) и серотонинергические (флуоксетин, циталопрам) антидепрессанты, а также такие препараты, как дезипрамин (петилил, пертофран), нортриптилин, цефедрин, иприндол (галатур), вилоксазин (вивалан, эмовит) и кароксазон (тимостенил). Особое значение имеют препараты минаприн (кантор) и S-аденозилметионин (гептрал), которые в спектре своего действия имеют отчетливый антиастенический компонент. Адекватные дозы обычно подбираются индивидуально и зависят от тяжести состояния и переносимости препарата.

В первые недели терапии обычно развиваются стимулирующий и антиастенический эффекты препаратов. Больные становятся более подвижными, активными, уменьшается слабость, утомляемость, улучшается интеллектуальная деятельность. В этот период может происходить некоторое усиление раздражительности, хотя аффективная лабильность и сенсорная гиперестезия уменьшаются. В последующем повышается настроение, полностью редуцируются признаки психической астении и развивается стойкое улучшение состояния. Длительность терапии индивидуально широко варьирует. И хотя у большинства больных эффект наступает в течение 1-2 месяцев терапии, у некоторых из них астеническая и ипохондрическая симптоматика может затягиваться, что требует верификации диагноза и проведения более длительной тимоаналептической терапии. В ряде

случаев хороший эффект оказывает присоединение нейрометаболических стимуляторов (ноотропов) - пирацетама (ноотропил) в дозе 2,4-3,2 г/сут, меклофеноксата (ацефен, люцидрил) в дозе 0,3-1,0 г/сут, бемитила в дозе 0,5-1,5 г/сут, которые применяются в виде 1-2 - месячного курса.

Апатическая депрессия - на первый план выступают отсутствие или снижение уровня побуждений (мотиваций), интереса к окружающему (в тяжелых случаях - к жизни в целом), эмоционального реагирования на происходящие события, безразличие, анергия или снижение жизненного тонуса (**анергическая депрессия**), а также недостаточность волевых импульсов с невозможностью преодолеть себя, сделать усилие над собой, принять определенное решение (**абулический вариант**). У таких больных в состоянии доминирует психическая инертность, они жалуются на "душевную" слабость, лень, "жизнь по инерции". Отчетливо выраженное угнетенное настроение, витальная тоска или тревога встречаются редко или находятся на втором плане, суицидальные тенденции также редки. Идеи малоценности или вины наблюдаются не часто, доминирует чувство жалости к себе и зависти к окружающим. Сомато-вегетативные симптомы выражены слабо. Размах суточных колебаний в состоянии сглажен, хотя некоторые больные отмечают отчетливое повышение активности к вечеру. В последние годы, по-видимому, в связи с лекарственным патоморфозом такие матовые депрессии с преобладанием апато-анергической симптоматики встречаются очень часто и нередко оказываются торпидными к фармакотерапии.

У некоторых из этих больных, наряду с описанной симптоматикой, отмечается достаточно выраженная психомоторная заторможенность - замедление движений, речевой продукции, оскудение мимических проявлений, они перестают следить за собой, залеживаются в постели, реже наступает практически полная обездвиженность (депрессивный ступор). В таких случаях говорят об **адинамической или заторможенной депрессии**.

В лечении апато-анергических и адинамических вариантов депрессии, так же как и при астенической депрессии, основной акцент следует делать на антидепрессанты со стимулирующим компонентом действия и, прежде всего, на такие трициклические препараты, как имипрамин (мелипрамин, тофранил), кломипрамин (анафранил, гидифен) и дезипрамин (петилил, пертофран), а также необратимые ингибиторы MAO (ниаламид) (см. рис. 1.4.1).

Выбор препарата, доза, темп ее наращивания и путь введения зависят от выраженности состояния. В начале лечения обнаруживаются стимулирующие свойства, уменьшается моторная и идеаторная заторможенность, повышается уровень побуждений, активизируется интерес к окружающему, появляется чувство бодрости,

редуцируется эмоциональное безразличие, психическая инертность, в последующем улучшается настроение, исчезают идеи малоценности, самоуничтожения и суицидальные мысли. Некоторая разница во времени между стимулирующим и тимоаналептическим эффектами у некоторых больных может привести к внезапной реализации суицидальных мыслей. Не секрет, что именно выраженная психомоторная заторможенность препятствует исполнению суицидальных идей у этих больных. Поэтому в этот период наблюдение и беседы с больными должны быть особенно тщательными. Среди других препаратов неплохой эффект оказывают виллоксазин (вивалан, эмовит), дибензепин (новерил), кароксазон (тимостенил), пиразидол, нор-триптилин (авентил), флуоксетин (прозак) и др.

В целом, апатические и анергические депрессии могут оказаться достаточно резистентными к тимоаналептической терапии (Вертоградова О.П., 1985; Moller H. с соавт., 1987; Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1984) и требуют проведения более длительных курсов лечения. Хороший эффект наблюдается при внутривенных капельных вливаниях антидепрессантов, особенно нинамида (нуредаль) в высоких дозах, а также при применении дофаминергических антидепрессантов (бупропион, аминептин) и другой дофаминстимулирующей терапии (леводопа, наком, мадопар, бромкриптин, перголид, пирибедил и др.).

Тревожная депрессия - преобладание тревоги, мало определенного чувства надвигающейся беды, угрозы, неясного беспокойства, неуверенности в будущем, отчаяния, опасений по поводу различных событий, людей, действий, поступков, которые приобретают навязчивый характер. В поведении доминирует суетливость или психомоторная ажитация (в тяжелых случаях) вплоть до меланхолического раптуса. К вечеру симптоматика может усиливаться. Больные долго не могут усидеть на одном месте, перебирают пальцами рук или заламывают их, кусают ногти, взгляд беспокойный. Тревожный синдром сопровождается характерными сомато-вегетативными симптомами, связанными с повышением тонуса симпатической нервной системы (повышение артериального давления, тахикардия, мидриаз, увеличение мышечного тонуса, тремор, мышечные спазмы, запоры, одышка, чувство нехватки воздуха, разнообразные алгические и другие неприятные ощущения, особенно в области сердца и др.). Часто наблюдаются идеи вины, осуждения, наказания, а также ипохондрические переживания или фобии. При тревоге высок риск совершения суицида. Тревожная депрессия более характерна для лиц пожилого возраста.

Клиническая практика показывает, что тревожный аффект довольно часто встречается при депрессиях и сопровождает различные ее проявления, в том числе тоску (Дементьева Н.Ф., 1981; Angst J., Dobler-Mikola A., 1985; Hamilton M., 1988; Lader M., 1988; Regier

Д.А. с соавт., 1990). При этом часто невозможно определить какой именно аффект доминирует. Более того, в процессе терапии и в течении заболевания интенсивность аффекта может меняться и в клинической картине преобладает то тревога, то депрессия. По данным некоторых авторов, тревогу можно обнаружить у 42-100% депрессивных больных (Dobson K.S., Cheung E., 1990; Tollefson G.D. с соавт., 1993). Другие исследователи считают, что это особая подгруппа депрессивных больных с относительно более ранним возрастом начала заболевания, склонного к частому рецидивированию, затяжному течению, более высоким суицидальным риском и менее благоприятным терапевтическим и социальным прогнозом (Gersh S., Fowles D.C., 1979; Fawcett J., 1988; Murphy J.M., 1989; Clayton P.J. с соавт., 1991; Tollefson G.D. с соавт., 1993; Cassano G.B. с соавт., 1993).

Успех терапии зависит от правильной диагностики и выбора адекватной терапевтической тактики. Если тревога является частью депрессивного синдрома и тесно спаяна с ним, основной акцент следует делать на применении антидепрессантов с мощным тимоаналептическим и седативным действием таких как амитриптилин, тримипрамин (герфонал, сюрмонтил), доксепин (синэксван, апонал) (см. рис. 1.4.1.). В тяжелых случаях терапию сразу можно начинать с парентерального, лучше капельного введения 25-50 мг амитриптилина, постепенно наращивая дозу до 150-200 мг/сут. Уже в первые дни терапии отмечается седативный эффект в виде редукции психомоторной ажитации, снижения уровня тревожности, эмоциональной насыщенности переживаний и улучшения сна. Через 1-2 недели проявляется собственно анксиолитическое и тимоаналептическое действие препарата, т.е. вместе с повышением настроения полностью редуцируются и тревожные переживания, хотя у некоторых больных фобическая и паническая симптоматика могут персистировать более длительное время. При отчетливой выраженности депрессивного аффекта очень хорошо помогает и другой "большой" антидепрессант - кломипрамин (анафранил, гидифен), особенно при парентеральном введении. Постепенно парентеральное введение заменяют приемом таблеток (при этом дозы должны быть в 1,5-2 раза выше) и переходят к проведению долечивающей (стабилизирующей) терапии, которая может продолжаться несколько месяцев. В более легких случаях тревожной депрессии прекрасные результаты наблюдаются при применении доксепина, миансерина, азафена и тразодона. Отчетливый и стабильный анксиолитический эффект у депрессивных больных при более длительном применении (1-3 месяца терапии) оказывают серотонинергические антидепрессанты, особенно флувоксамин (феварин), сертралин (золофт) и пароксетин (паксил) (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1991; Dunbar G.C., Fuell D.L., 1992; Feighner J.P., Boyer W.E., 1992; Montgomery S.A., 1993; Dunner D.L., Dunbar G.C., 1993; и др.).

Другой терапевтический подход требуется при преобладании в статусе психотической тревоги с фобическими и деперсонализационно-дереализационными переживаниями высокой интенсивности, в частности, танатофобией и диспсихофобией (Ануфриев А.К., 1990). Как правило, эти переживания связаны с идеями вины, наказания и угрозой жизни больного, что может привести к развитию тревожного раптуса. В этих случаях терапию следует сразу начинать с парентерального введения высоких доз мощных транквилизаторов - феназепам (5-10 мг/сут), лоразепам (2-4 мг/сут), альпразолам (4-6 мг/сут) или седативных нейролептиков - хлорпротиксен - 50-150 мг/сут, левомепромазин (тизерцин) - 50-100 мг/сут, клозапин (лепонекс, алемоксан) 50-150 мг/сут. В более легких случаях мягкий седативный эффект при минимальной выраженности побочных явлений оказывают тиоридазин (сонапакс, меллерил) и алимемазин (терален). После смягчения ажитации в течение 1-2 дней к схеме присоединяют амитриптилин. Возможны и одновременные внутривенные капельные вливания с транквилизаторами. Седативное и анксиолитическое действие нейролептиков и транквилизаторов позволяют достичь быстрого облегчения в состоянии больного и дождаться отставленного тимоаналептического и анксиолитического эффекта антидепрессантов, который обычно развивается через 2-3 недели терапии. После этого их применение, по-видимому, нецелесообразно.

В целом, эффективность тимоаналептической терапии при адекватном применении при тревожных депрессиях составляет около 60-70%.

Депрессия с преобладанием нарушений сна (Deniker P., Olie J.P., 1990) встречается достаточно редко и, главным образом, в амбулаторной практике. Больные предъявляют жалобы преимущественно на расстройства сна, утрату чувства сна и сонливость в течение дня. При этом страх не заснуть может приобретать навязчивый характер. Этот вариант часто встречается в начале развития депрессии и в дальнейшем может сменяться появлением более типичной симптоматики. Полисомнографическое исследование позволяет поставить правильный диагноз. В терапевтическом плане при диссомнических депрессиях хорошо помогают доксепин (синэксван, апонал), миансерин (леривон, миансан) и тразодон (триптико, дезерил), а при более отчетливо выраженной депрессивной симптоматике с типичной суточной ритмикой - небольшие дозы мапротилина (лудиомил), кломипрамина (анафранил, гидифен) и амитриптилина.

В зависимости от преобладания других клинических особенностей (оттенков синдрома) выделяют также **слезливую депрессию**, характеризующуюся слабодушием, недержанием аффекта, аффективной лабильностью, беспомощностью, психической гиперестезией, и **дисфорическую или брюзжащую депрессию** с раздражительностью,

ворчливостью неприятием всего окружающего, отрешенностью, иногда отвращением к жизни; мрачным, угрюмым настроением, нередко сочетающимся с витальными, тоскливыми переживаниями. Такое, как правило, длительное, маломеняющееся состояние может внезапно прерываться вспышками гнева, ярости, агрессивными или аутоагрессивными тенденциями. Эти депрессии, как правило, развиваются на фоне церебрально-сосудистой или другой органической недостаточности ЦНС. При них неплохие результаты дают небольшие дозы седативных антидепрессантов (миансерин, доксепин, тримипрамин, амитриптилин), а также серотонинергические препараты, особенно сертралин (золофт) и флувоксамин (феварин).

В целом, синдромальная квалификация депрессии во многом зависит от интенсивности аффекта (выраженности состояния) и особенностей личности больного. Кроме того, она может существенно меняться в зависимости от динамики состояния (особенно в процессе терапии) и течения заболевания. Многие исследователи выделяют отдельные стадии развития депрессивной фазы - от простой (дистимико-дисбулическая и циклотимическая стадии) до бредовой меланхолии и меланхолической парафрени (Хвиливицкий Т.Я., Пападопулос Т.Ф., 1975; 1970 и др.).

В.Н. Краснов (1987) выделяет следующие стадии и этапы развития депрессивной фазы, характеризующиеся, наряду с определенными структурно-динамическими особенностями и изменениями биологических показателей, существенными различиями реагирования на ситуационно-средовые и терапевтические воздействия:

1) стадия становления включает продромальный этап (неспецифические астено-гиперестетические нарушения с эмоциональной и вегетативной неустойчивостью, а также повышенной чувствительностью к медикаментозному и средовому воздействию), манифестный этап (характерные аффективные, мотивационно-волевые и вегетативно-соматические проявления) и этап развертывания клинической картины депрессии (формирование относительно независимой от внешних факторов структуры депрессивного синдрома, повышение терапевтической толерантности);

2) стадия патологической стабилизации характеризуется неизменными сомато-вегетативными нарушениями и суточными колебаниями настроения и отличается особой устойчивостью состояния к различным внешним воздействиям, включая терапевтические, и инертностью биологических показателей;

3) стадия обратного развития включает этап начального улучшения или частичной редукции (здесь возможно развитие вторичной стабилизации состояния с фиксированием симптоматики на редуцированном уровне и актуализацией личностно опосредованных проявлений депрессии), этап устойчивого улучшения основных компонентов депрессивного синдрома (с возможными ситуационными

колебаниями настроения, истощаемостью и вегетативной неустойчивостью и повышением чувствительности к терапевтическому и побочному действию медикаментозных средств) и этап становления интермиссии или выхода из депрессии (дезактуализация и компенсация отдельных рудиментарных проявлений болезни, усиление адаптивных тенденций поведения).

Простые (гипотимические) депрессии наиболее часто встречаются в начале заболевания, в последующем депрессивные эпизоды обычно либо принимают более выраженный, типичный характер (типа большого депрессивного эпизода), либо на первый план выступает гетерономная или сомато-вегетативная симптоматика, и тогда говорят о **маскированных депрессиях**. Интересно, что по мере нарастания тяжести состояния привнесенные личностные особенности и другие синдромальные оттенки стираются, утрачиваются индивидуальные черты и на первый план выступают типичные (ядерные) проявления меланхолической депрессии, приближающиеся к классическим описаниям Е. Крепелина.

Типичный вариант эндогенной депрессии или большой депрессивный эпизод (БДЭ) в соответствии с терминологией американской классификации встречается в популяции в 4,6 - 7,4% (Smith A.L., Weissman M.M., 1992), может развиваться остро (внезапно) или постепенно, часто после стрессовой психотравмирующей ситуации, которая бывает отставлена от манифестации по времени на 2-3 месяца. Иногда большой депрессивный эпизод возникает после периода переутомления с хроническим недосыпанием, иногда в послеродовом периоде. При постепенном развитии его появлению нередко предшествует простая (гипотимическая) депрессия. Продромальный период в виде нерезко выраженных тоски, тревоги или других депрессивных симптомов может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев.

Психопатология типичного депрессивного эпизода феноменологически мало чем отличается от простого варианта депрессии, за исключением интенсивности, более полной представленности всех депрессивных симптомов и большей устойчивости состояния (т.е. симптомы должны присутствовать большую часть дня и практически ежедневно на протяжении минимум 2 недель). Такую депрессию характеризуют, прежде всего подавленное настроение (тоска, тревога, печаль, грусть), утрата интересов, безразличие и невозможность испытывать удовольствие от любых впечатлений, особенно от тех, которые раньше доставляли радость. Все эти переживания имеют характер мучительного страдания, вызывают существенные нарушения в межличностных отношениях и приводят к заметному снижению уровня трудовой и социальной активности. Обычно активные и деловые люди вдруг становятся вялыми, бездеятельными,

нерешительными, неспособными принять решение, избегают общения или легко раздражаются при возникновении трудностей. Простые обыденные действия (например, умывание и одевание по утрам) требуют затраты значительных усилий, истощают больного и занимают время в два раза больше обычного.

В клинической картине обычно преобладает заторможенность в идеаторной и моторной сферах. Мышление крайне инертно и проникнуто глобальным пессимизмом, затруднено принятие решений, мысли текут медленно или вовсе отсутствуют, больные плохо концентрируют внимание и периодически жалуются на плохую память. При доминировании в настроении больного тревоги в психомоторной сфере наблюдаются нестабильность, суетливость или возбуждение (ажитация).

Идеаторные переживания, как правило, заключаются в глубоком чувстве собственной малоценности, эмоциональной, моральной и личностной ущербности, неспособности к какой-либо деятельности, неприспособленности к жизни. Гипертрофированное чувство ответственности не совпадает с реальными возможностями. В более тяжелых вариантах появляются развернутые идеи самоуничтожения, греховности, вины или неизлечимости. Часто в рассуждениях больных присутствует тематика смерти или обесценивания жизни и потери вкуса к ней.

Интенсивность и частота суицидальных идей значительно варьируют от мысли о том, что всем могло бы быть значительно лучше после смерти больного, до реальных, иногда тщательно продуманных планов самоубийства. Около 15% больных с большим депрессивным эпизодом совершают суицидальные попытки (Guse S.B., Robins E., 1970), что по частоте в 3-4 раза выше по сравнению с другими категориями психически больных и в 20-30 раз выше, чем в общей популяции (Pokorny A.D., 1983). Многочисленные исследования, однако, не обнаружили четких предикторов совершения суицида у депрессивных больных. Мотивация может быть самой различной, включая отказ от сопротивления перед непреодолимыми трудностями или желание покончить с кажущимися бесконечными мучительными душевными переживаниями. К серьезным факторам риска относят совершение суицидальных попыток в прошлых обострениях или родственниками больного; прямые или косвенные угрозы самоубийства и "зловещее" молчание после этого; попытки достать необходимый инвентарь (веревка, снотворные, оружие) или проведение подготовки к суициду; мысли о самоубийстве, самоповреждении или глобальной жизненной катастрофе. Существенно повышают риск суицида при депрессии непереносимое чувство витальной тоски, хронические расстройства сна, чувство эмоциональной и социальной изоляции, вспышки гнева с агрессивными тенденциями, выраженное чувство вины и неполноценности, психотические черты,

идей неизлечимой болезни. Суицидоопасность выше в начале или при окончании депрессивной фазы, развитии смешанного аффекта, а также в кризовые биологические периоды (пубертатный и инволюционный, становления менопаузы) (Polding, 1984; Deniker P., Olie J.-P., 1990).

Применение тимоаналептиков у больных с высоким суицидальным риском нужно проводить под тщательным врачебным контролем и соблюдать несколько общих правил. Во-первых, требуется безусловная госпитализация больного и проведение лечения в условиях стационара вплоть до установления стабильной ремиссии. Во-вторых, больному нужно выдавать таблетки только на один прием и следить за их употреблением. В-третьих, следует избегать применения стимулирующих антидепрессантов и всегда нужно помнить, что активирующий эффект наступает несколько раньше тимоаналептического. Это может привести к усилению тревожности и актуализации суицидальных тенденций. Поэтому важно тщательно наблюдать за динамикой состояния в процессе терапии и при появлении первых признаков психомоторной активации или ажитации присоединять транквилизаторы или небольшие дозы седативных нейролептиков. В последние годы было показано более быстрое и эффективное подавление суицидальных мыслей и поведения при применении серотонинергических антидепрессантов (Montgomery S.A., 1993; Shader R.I., 1994 и др.). В - четвертых, после редукции основной депрессивной симптоматики тимоаналептическую терапию следует продолжать еще в течение нескольких месяцев и со всей серьезностью рассмотреть вопрос о возможности проведения длительной профилактической терапии. В - пятых, на всех этапах тимоаналептической терапии суицидальной больной в первую очередь нуждается в адекватной психотерапевтической поддержке.

Для классической меланхолической депрессии или большого депрессивного эпизода очень типичны различные сомато-вегетативные проявления: нарушение сна (наиболее характерны ранние пробуждения), потеря аппетита (больные едят через силу) и уменьшение веса тела, дисменорея, снижение полового влечения, сухость кожных покровов и слизистых оболочек, желудочно-кишечные расстройства (сухой язык, дискинезии желчных путей, кишечника, запоры и др.), различные психалгии (болевые ощущения без должного субстрата): головные боли, мышечные боли, боли в суставах, животе, кардиалгии и др.

Длительность большого депрессивного эпизода может существенно варьировать. Без терапии, независимо от возраста и остроты развития, она обычно составляет около 6 месяцев, иногда больше. У 70-80% больных после окончания эпизода наступает полное выздоровление (интермиссия).

Четкость диагностических критериев большого депрессивного эпизода, которые во многом совпадают с клинической картиной развернутой эндогенной депрессии, позволила провести огромное количество сопоставимых параклинических исследований, направленных на поиск биологических маркеров депрессии. Однако, до сих пор никаких биологических показателей, имеющих решающее диагностическое значение, найдено не было. Наряду с этим, обнаружено много данных, отличающих эту группу больных от здоровых добровольцев. Причем большинство из них тесно связано именно с состоянием типичной эндогенной депрессии и не зависит от предшествующих или последующих особенностей течения заболевания.

Прежде всего были обнаружены нарушения центральной регуляции функции некоторых желез внутренней секреции. Регуляция выработки релизинг-факторов в гипоталамусе контролируется рядом нейромедиаторов, в том числе норадреналином, серотонином и дофамином, принимающих, как известно, важное участие в патогенезе депрессии. У 50% больных эндогенной депрессией до начала терапии была стабильно повышена активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, включая общее (суточное) увеличение продукции кортизола и нивелирование циркадианного ритма его выработки за счет повышения секреции в вечерние и ночные часы (в норме пик выброса кортизола в кровь приходится на утренние часы). Кроме того, оказался нарушенным контролирующей механизм обратной связи, в результате чего введение дексаметазона (синтетического глюкокортикоид) не приводит к подавлению выработки эндогенного кортизола. Разработанный Carroll B. (1982) на этом принципе дексаметазоновый тест оказался довольно чувствительным инструментом диагностики большой или эндогенной депрессии (положительный результат отмечается у 40-60% больных, при тяжелых депрессиях - у 80%). Методика проведения стандартного дексаметазонового теста изложена в главе 1.5. К сожалению, негативный результат теста не может однозначно свидетельствовать в пользу отсутствия большого депрессивного эпизода. Кроме того, дексаметазоновый тест часто дает положительную реакцию при многих других нейропсихических и соматических состояниях, в частности, синдроме Кушинга, нервной булимии, болезни Альцгеймера, алкоголизме, а также при беременности.

Менее убедительные результаты получены при проведении теста с тиреотропин-релизинг-фактором, в ответ на введение которого у депрессивных больных происходит снижение выработки тиреотропина (реакция положительна примерно в 25-40% случаев большого депрессивного эпизода) (Calloway S. с соавт., 1984). Тест может быть полезен при дифференциальной диагностике эндогенной депрессии от реактивной или невротической, но часто дает положительный результат при смешанных аффективных или гипоманиакальных

состояниях у биполярных больных (Shader R.I., 1994). Сочетание обоих тестов повышает точность биологической диагностики большого депрессивного эпизода до 55-60%.

При эндогенных депрессиях снижена секреция пролактина в ответ на внутривенное введение L-триптофана или фенфлурамина (вещества, стимулирующие высвобождение серотонина). Тест возвращается к норме после успешной антидепрессивной терапии (Heninger G.R. с соавт., 1984).

У многих больных эндогенной депрессией снижена секреция гормона роста (особенно в период сна), у женщин снижен уровень фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (Brambilla F. с соавт., 1978).

Многочисленными исследованиями показано важное значение для диагностики депрессии состояние обмена нейромедиаторов, включая норадреналин, серотонин, дофамин, ацетилхолин и гаммааминомасляную кислоту (ГАМК) (Beckmann H., 1978; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.). В частности, было обнаружено снижение содержания триптофана (предшественник серотонина) в плазме крови, метаболитов серотонина в церебро-спинальной жидкости и моче (Van Praag H., 1982; Asberg M. с соавт., 1984 и др.), а также метаболитов норадреналина в моче и крови (Beckmann H., 1978 и др.). Не устарела холинергическая гипотеза развития депрессии (Щелкунов Е.Л., 1966; Dilsaver S.C., Coffman L.A., 1989).

Полисомнографические исследования выявили, что для большого депрессивного эпизода характерно сокращение длительности медленноволнового сна (дельта-ритма, 3-й и 4-й стадий сна); укорочение латентного периода парадоксальной фазы сна (т.е. сокращение времени появления первого эпизода парадоксального сна); увеличение частоты глазных движений в парадоксальной фазе сна (т.е. плотности парадоксальной фазы), особенно в первых циклах сна; нарушение показателей непрерывности сна (частые пробуждения, ранние пробуждения, удлинение латентного времени наступления сна и др.), снижение его эффективности (Kupfer P.J., 1989). Кроме того, при эндогенной депрессии происходит перераспределение парадоксальной фазы в течение ночи с ее смещением в первую половину сна. При этом дельтаволновый сон перед первой парадоксальной фазой практически полностью исчезает и перемещается во второй цикл (Gillin J.C. с соавт., 1979). Эти изменения наблюдаются у 40-60% амбулаторных больных и у 90% стационарных больных, отвечающих диагностическим критериям большого депрессивного эпизода. По данным Akiskal H.S. с соавт. (1982), наиболее устойчивым параметром является сокращение до 70 минут латентного периода парадоксальной фазы сна, которое наблюдается у 60% больных эндогенной депрессией с индексом специфичности 90%. Этот показатель свидетельствует о десинхронизации циркадианных ритмов с циклом

"сон-бодрствование" и смещении их на более раннее время суток. Считается, что эти нейрофизиологические изменения отражают более глубокие патологические механизмы эндогенной депрессии. Вместе с тем, достаточно типичные нарушения сна и глобальная дизрегуляция биологических ритмов, по-видимому, сами по себе играют важную роль в патогенезе развития депрессии. Косвенно это подтверждается эффективностью лечения некоторых больных методом полной или частичной депривации сна (Wehr Т.А. с соавт., 1974; Schilgen В., Toller, 1980; Вовин Р.Я., Фактурович А.Я., 1985; Айрапетов Р.Г., 1987 и др.).

Фармакотерапия большой депрессии или типичной меланхолической депрессии изучена наиболее детально и подчиняется всем перечисленным в первой части книги принципам. Выбор антидепрессанта и интенсивность терапии определяются тяжестью симптоматики и преобладающей синдромальной структурой депрессии. При депрессии средней тяжести с типичной меланхолической триадой, циркадно-витальной и сомато-вегетативной симптоматикой можно ожидать высокую эффективность любых антидепрессантов, но начинают обычно с применения мощных (больших) тимоаналептиков широкого спектра клинического и биохимического действия - кломипрамина (анафранил, гидифен) или имипрамина (мелипрамин), реже мапротилина (лудиомил). Начальные дозы препаратов составляют 25-50 мг/сут. При хорошей переносимости ее в течение 7-10 дней доводят до 150 мг/сут, а затем при отсутствии или недостаточности терапевтической динамики поднимают до максимальной - 300-350 мг/сут. Первые признаки улучшения состояния наблюдаются уже в первые 1-2 недели лечения: нормализуется сон, повышается аппетит и психомоторная активность, увеличивается уровень побуждений, появляется интерес к происходящим вокруг событиям. Настроение выравнивается и идеаторные нарушения исчезают только на 4-6 неделе терапии. Для достижения полного терапевтического эффекта иногда следует ждать несколько месяцев. При отсутствии какой бы то ни было динамики в состоянии в течение 3-4 недель можно перейти к другому антидепрессанту, лучше другой химической структуры и механизма действия. После полного купирования депрессивной симптоматики при униполярной депрессии тимоаналептическую терапию следует продолжать еще в течение 4-6 месяцев, после чего препарат постепенно отменяют или решают вопрос о проведении длительной профилактической терапии.

При усилении выраженности депрессии развиваются достаточно редко встречающиеся в наши дни психотические формы или *melancholia gravis* по Крепелину. Психомоторная заторможенность может достигать уровня ступора (депрессивный ступор) вплоть до полной обездвиженности, резкого брадипсихизма с невозможностью общения (иногда полный мутизм) и спутанностью сознания (иногда с

частичной последующей амнезией). После выхода из депрессии многие больные рассказывают, что будто пережили смерть, "вернулись с того света". Такие больные чаще всего "прикованы" к постели, могут наблюдаться пуэрильные реакции, регрессивные формы поведения. На лице либо трагическая маска страдания, глубокой скорби, либо крайнего безразличия (амимия). Они нуждаются в полном уходе, включая насильственное кормление. В отличие от кататонического ступора повышение мышечного тонуса и восковой гибкости не наблюдаются, напротив, часто отмечается его ослабление, слабость, атония мышц. Иногда такое состояние может прерываться внезапным возбуждением или импульсивной суицидальной попыткой.

При преобладании в статусе тревоги и ее усилении может развиваться **меланхолический раптус** (или fuga), когда больные мечутся в помещении, стонут, кричат, заламывают в отчаянии руки, наносят себе повреждения или совершают суицидальные попытки. После купирования тревоги некоторые больные амнезируют свое поведение.

Такие тяжелые, психотические формы депрессий требуют срочного проведения интенсивной тимоаналептической терапии - внутривенного капельного введения больших антидепрессантов с быстрым темпом наращивания дозы до 150-200 мг/сут. При депрессивном ступоре это, как правило, - кломипрамин (анафранил, гидифен) или имипрамин (мелипрамин), а при меланхолическом раптусе - амитриптилин в сочетании с транквилизаторами (лоразепам, феназепам) или седативными нейролептиками (хлорпротиксен, левомепромазин, клозапин).

Усиление интенсивности переживаний измененности своего сомато-психического самочувствия по отношению к внешнему миру, утрата способности к эмоциональному сопереживанию, общению, деятельности, опасения за свое здоровье, судьбу семьи, положение в обществе является основным субстратом для формирования сначала сверхценных, а затем и бредовых депрессивных идей, которые полностью охватывают личность больного. В его сознании наступает переворот, "трагедийная ясность", окружающий мир утрачивает свою актуальность, фактически становится недоступным для восприятия и выступает лишь как набор доказательств, подтверждающих собственную неполноценность, вину, греховность, неизлечимые соматические расстройства и т.д. В этих условиях идея смерти (вследствие болезни, ненужности окружающим, казни, изоляции и др.) представляется вполне логичным и единственным выходом из ситуации.

В таких случаях говорят о бредовой депрессии или меланхолии. В зависимости от преобладающего аффекта выделяют тревожные, тоскливые, анестетические, смешанные, а также ипохондрические и другие формы бредовых депрессий.

Депрессивные идеи в основном соответствуют (конгруентны) ведущему аффекту. Наиболее часто встречаются идеи самоуничижения, малоценности, вины, обнищания (более характерны для больных пожилого возраста), греховности, осуждения, тяжелой болезни, краха с гибельными последствиями, справедливого наказания и преследования ("melancholie de persecution"). В последнем случае речь идет о так называемом депрессивно-параноидном синдроме. Больной испытывает страх, но остается пассивным, редко пытается убежать от преследователей и в общем одобряет их действия, считая свое наказание неотвратимым и заслуженным.

У других больных в клинической картине может доминировать тревожно-депрессивный аффект, который сопровождает симптоматику бредового восприятия, растерянности, страха. Тревога при этом представлена чувством неясного и неопределенного беспокойства по поводу изменившейся окружающей обстановки, которая приобретает иной, зловещий смысл, новое значение. Возникает предчувствие надвигающейся беды, катастрофы, за которую больной несет ответственность или интерпретирует ее как наказание за собственные грехи. В дальнейшем тревожно-депрессивный аффект постепенно теряет черты неопределенности, неясности и наполняется конкретным содержанием, т.е. приближается к аффекту страха. Больные высказывают опасение, что их могут убить, отравить или объектом наказания могут стать их родственники.

Развернутый депрессивно-параноидный синдром характеризуется выраженной тревожной ажитацией с явлениями депрессивно-бредовой дереализации и деперсонализации, острым чувственным бредом, интерметаморфозом (бредом инсценировки), идеями значения (бредовая символика), ложными узнаваниями, иллюзорно-бредовым восприятием. Фабула бреда, как правило, связана с идеями обвинения, осуждения, наказания. Больному кажется, что все его осуждают, знают о его тяжких преступлениях и шепчутся за его спиной, бросают пренебрежительные взгляды. Ему представляется, что идет подготовка к казни, что на самом деле он находится в тюрьме или в следственном изоляторе, где следователи выдают себя за медицинский персонал. Простые предметы и действия окружающих приобретают зловещий, мрачный смысл, в передачах радиовещания и телевидения больные улавливают осуждающие намеки в свой адрес. Все вокруг свидетельствует о приближающейся страшной развязке.

Эта симптоматика может (в последние годы все реже) сопровождаться вербальными галлюцинациями, при которых "голоса" ругают, оскорбляют, угрожают больному, подчеркивают его недостатки, постоянно напоминают о грехах и иногда приобретают императивный характер, а в наиболее опасном варианте заставляют покончить жизнь самоубийством. Несмотря на негативный, оскорбляющий

оттенек, больные слабо сопротивляются "голосам", поскольку считают их упреки в целом справедливыми, и часто пассивно исполняют их приказы. Поэтому такие больные нуждаются в пристальном наблюдении, их относят в группу с высоким риском суицида. Могут возникать зрительные иллюзии и галлюцинации (лица умерших родственников за окном, тюремные решетки, гробы, кресты и другие атрибуты казни или смерти). При преобладании в состоянии описанных галлюцинаторных явлений иногда особо выделяют галлюцинаторную форму депрессии.

Тематика депрессивного бреда и галлюцинаций зависит не только от интенсивности аффекта, но и от возраста, личностных, социальных (в том числе образовательного уровня и профессии) и культуральных особенностей больного. В пожилом возрасте, например, чаще развиваются идеи обнищания, вины, ущерба, обкрадывания, иллюзорный галлюциноз, тревожные опасения и страхи переносятся на детей. Интересно, что, если идеи самоуничтожения и малоценности вытекают из угнетенного самоощущения больного, то первичные идеи вины и греховности всегда мало мотивированы, и в качестве повода могут выступать самые незначительные проступки или надуманные прегрешения, которые явно не соответствуют требуемому или ожидаемому больным наказанию (обычно речь идет о тюремном заключении или смертной казни). Как правило, идеи самоуничтожения, малоценности, болезни сопровождаются преимущественно тоскливым аффектом, а идеи вины, наказания, отношения, преследования - тревогой.

Бред и галлюцинации в структуре депрессивных эпизодов наблюдаются, по данным разных авторов, у 12-60% больных (Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990).

Дальнейшее усиление депрессивного аффекта и бредовых идей ведет к развитию меланхолической парафрении или фантастической меланхолии (по Крепелину), при которой бред приобретает фантастическое мегаломаническое содержание. Степень фантастичности может быть различной, но в любом случае выходит за пределы возможностей данной личности и иногда приобретает вселенский масштаб. Например, по вине больного может пострадать политическая стабильность в стране, возникнуть военные конфликты или разразиться мировая война или экологическая катастрофа. Некоторые больные описывают свое полное превращение в персонажи, воплощающие зло (дьявол), в животных, в неживую материю (бред метаморфозы, метаболический бред). Иногда встречается фантастический бред отрицания Котара, при котором больной утверждает, что все вокруг гибнет (родные, имущество) или уже погибло, что окружающий мир не существует, что остался только он один и будет мучиться вечно (бред громадности). При нигилистическом варианте

брёда Котара (ипохондрический бред) больной отрицает у себя существование ряда органов, говорит об их распаде, гниении или пустоте в брюшной полости или грудной клетке. Реже дело доходит до полной телесной аннигиляции и физическом исчезновении самого больного, после которого наступает бессмертие ("он не может умереть, так как не существует"). В тяжелых случаях меланхолической парафрени могут наблюдаться явления помрачения сознания, обычно по онейроидному типу.

Терапия тяжелых психотических, бредовых и галлюцинаторных депрессий, а также депрессивно-парафренных состояний заключается в срочном проведении интенсивной политимонейролепсии. При этом, чем острее состояние, чем выше регистр поражения психической деятельности, тем более интенсивными должны быть проводимые мероприятия. Терапевтическая тактика направлена на быстрое достижение обрыва психоза. С первых дней лечения парентерально назначают большие антидепрессанты (при наличии тревоги, ажитации - это обычно амитриптилин или тримипрамин) с антибредовыми нейролептиками, из которых лучше других при депрессивно-бредовых состояниях помогают пиперазиновые фенотиазины - трифлуоперазин (трифтазин, стелазин), перфеназин (этаперазин), флуфеназин (модитен). В случае хорошей переносимости дозы препаратов быстро доводятся до максимальных: амитриптилин - 150-200 мг/сут внутримышечно или внутривенно капельно, трифлуоперазин - 40-60 мг/сут внутримышечно, перфеназин - 60-120 мг/сут. Если в статусе преобладают тревога, страх, растерянность, выраженная психомоторная ажитация, в схему терапии сразу подключают седативные нейролептики - левомепромазин (тизерцин) в дозе до 150-300 мг/сут, хлорпропиксен (труксал) 150-300 мг/сут, клозапин (лепонекс, алемоксан, азалептин) - до 300 мг/сут, хлорпромазин (аминазин) - до 300-500 мг/сут. Хороший эффект для достижения быстрого контроля за психическим возбуждением оказывают также некоторые новые препараты: сультоприд (барнетил, топрал) до 1200 мг/сут внутримышечно и локсапин (локсапак) - до 300 мг/сут. При этом седативный, а вслед за ним антипсихотический эффекты развиваются уже в течение нескольких дней терапии, после чего можно перейти на пероральный прием нейролептиков.

Особого внимания заслуживает препарат клопиксол-акуфаза (клопиксол-акуретрад), который одновременно обладает выраженным седативным и антипсихотическим действием. Препарат применяется внутримышечно (1 инъекция в 100-200 мг в 3-4 дня) на протяжении 2-3 недель, что позволяет предотвратить развитие послеинъекционных инфильтратов. Для снижения суточной дозы нейролептика и усиления анксиолитического эффекта в первые дни возможно дополнительное внутримышечное введение мощных транквилизаторов - феназепама в дозе до 10-12 мг/сут или лоразепама (ативан, мерлит) в дозе 2-4 мг/сут.

Терапевтический прогноз при острых депрессивно-параноидных состояниях в целом благоприятный. Редукция симптоматики обычно происходит критически (обрыв психоза) с одновременным исчезновением всех аффективно-бредовых расстройств. У некоторых больных обратная динамика психоза может быть более постепенной и неравномерной. При этом, в первую очередь, уходит острота состояния и редуцируются галлюцинаторно-бредовые переживания. Критическое отношение к психозу формируется более постепенно, а на первый план нередко выступает депрессивная симптоматика. Иногда ее развитию способствует неадекватное применение седативных нейролептиков, которые, как известно, обладают депрессогенным действием (особенно аминазин). Поэтому их применение должно ограничиваться несколькими днями терапии для достижения чисто симптоматических седативного и гипнотического эффектов.

Терапевтическое значение антидепрессантов в комплексной терапии депрессивно-бредовых состояний тем больше, чем выше удельный вес депрессивных переживаний и чем более галлюцинаторно-бредовые и парафренические расстройства связаны с гипотимией. В некоторых случаях, где статус целиком определяется депрессивными бредовыми идеями самоуничтожения, малоценности, вины и т.д., гармонично вытекающими из доминирующего аффекта тоски, высокий результат может быть достигнут даже с помощью монотерапии кломипрамином (анафранил, гидифен), имипрамином (мелипрамин) и мапротилином (лудиомил). В то же время изолированное назначение этих антидепрессантов при более сложных тревожно-депрессивно-бредовых состояниях может привести к усилению тревоги и обострению галлюцинаторно-бредовой симптоматики. Поэтому в этих случаях желательнее назначение седативных антидепрессантов (амитриптилин, тримипрамин, доксепин) с нейролептиками или транквилизаторами. При этом, чем больше связан тревожный аффект с растерянностью, тоской и другой базисной депрессивной симптоматикой, тем лучше терапевтический прогноз и тем большую роль в достижении эффекта играет тимоаналептическое воздействие. Напротив, при большей спаянности тревожно-депрессивных переживаний со страхом, персекуторными идеями, галлюцинаторными и парафреническими расстройствами, т.е. симптоматикой параноидного круга, терапевтический прогноз заболевания в целом и прогноз тимоаналептической терапии в частности значительно ухудшается. Хороший эффект при депрессивно-бредовых состояниях оказывает амоксапин (азендин, моксадил, демолокс) в дозах 400-600 мг/сут, поскольку препарат обладает, наряду с тимоаналептическим, и определенным антипсихотическим действием, связанным с дофаминблокирующей активностью (Shader R.I., 1994).

В современных диагностических критериях (МКБ-10, DSM-IV) при психотических формах большой депрессии допускается возможность

развития неконгруентных аффекту бреда и галлюцинаций, т.е. гетерономной процессуальной симптоматики (психические автоматизмы, кататоно-гебефренная симптоматика, бред преследования и воздействия, специфические нарушения мышления и др.). Терапевтический прогноз таких состояний, несмотря на наличие развернутого депрессивного синдрома, менее определенный. При катамнестическом наблюдении среди них нередко обнаруживаются больные шизофренией или шизоаффективным психозом. Во всех этих случаях эффективность изолированной тимоаналептической терапии становится недостаточной и основную роль начинают играть нейрорептиктики, хотя у некоторых больных их сочетание с антидепрессантами оказывает более высокий эффект. Подробнее особенности применения антидепрессантов у больных шизоаффективным психозом и шизофренией излагаются в главе 3.6.

Помимо достаточно типичных форм простой и бредовой депрессий, в клинической практике в последнее время все чаще встречаются особые синдромальные варианты со стертой, дисгармоничной или диссоциированной симптоматикой, когда на первый план вместо ярких характерных проявлений гипотимного аффекта и меланхолической триады выступает иная симптоматика (деперсонализационно-дереализационная, обсессивно-фобическая, ипохондрическая, сомато-вегетативная и др.), которая в обычных депрессиях занимает подчиненное положение. Эта симптоматика проходит стержнем через всю структуру синдрома и течение заболевания. Такие депрессии трудны для диагностики, нередко принимают затяжное течение и часто оказываются торпидными к тимоаналептической терапии. Рассмотрим более подробно психопатологические особенности и терапевтическую тактику при некоторых из них.

Анестетическая депрессия или депрессивно-деперсонализационный синдром характеризуется болезненным чувством отчуждения эмоций. При этом больные жалуются не столько на подавленное настроение, тоску или тревогу, сколько на отсутствие настроения и эмоций *per se*, неспособность сопереживать происходящему вокруг. Психомоторная заторможенность или отсутствует, или выражена незначительно. В начальных стадиях больные лишь отмечают, что нарушилась какая-то связь между ними и миром, что окружающее воспринимается не таким как прежде, уменьшилась яркость красок, живость движений, сила звука, разговор представляется монотонным, приглушенным. В более выраженных случаях депрессивной дереализации появляется ощущение тумана, пелены перед глазами, больным кажется, что они отделены от мира невидимой перегородкой, находятся под стеклянным колпаком, окружающее кажется тусклым, серым, безжизненным, застывшим, иногда нереальным

(как "декорация" или "фотография"). Параллельно с этим больные обычно переживают мучительное ощущение собственной измененности, эмоциональной неполноценности, притупление чувств, причем не только утрату душевного резонанса с окружающим, но и изменение чувствительности органов чувств (обоняния, вкуса, слуха, тактильной и болевой чувствительности). Преобладают жалобы на внутреннее опустошение, душевную тупость, утрату любви, привязанности к близким (особенно к детям), к животным, отсутствие эмоциональной реакции на любимые телесериалы и, как следствие, потерю интереса к ним. Витальный компонент такой депрессии вместо душевной боли и тоски может проявляться в виде чувства онемения, одервенения или пустоты за грудиной или в голове.

Достаточно часто встречаются явления соматопсихической деперсонализации - отсутствие чувства сна, голода, вкуса, болевых ощущений и т.д. Как правило, эти расстройства сопровождаются выраженной ангедонией, т.е. неспособностью получать удовольствие или радость от жизни и потерей интереса к ней. В тяжелых случаях развивается *anaesthesia psychica dolorosa* (синдром болезненного бесчувствия), при котором происходит полная утрата чувств (нет ни радости, ни горя, ни боли, исчезли аппетит, вкус, запахи, цвета и т.д.). Хотя идеаторный и моторный компоненты депрессии выражены умеренно и обычно не привлекают внимания врача, у некоторых больных может внезапно появляться двигательное беспокойство и другие признаки тревожной депрессии, поэтому анестетическая депрессия относится к состояниям с высокой суицидоопасностью. Ю.Л.Нуллер (1981, 1988) считает, что тревога играет ведущую роль в происхождении деперсонализации. Состояния депрессивной деперсонализации обычно очень трудно поддаются лечению и часто принимают затяжное многомесячное или даже многолетнее течение.

Лучше других антидепрессантов при анестетической депрессии, на наш взгляд, помогают внутривенные капельные вливания кломипрамина (анафранил, гидифен). Инфузии проводят 1 раз в день, начинают с 2-3 ампул (50-75 мг/сут), которые растворяют в 250-300 мл изотонического раствора или 5% раствора глюкозы и вводят медленно в течение 1,5-3 часов. Дозу постепенно увеличивают на 25-50 мг/сут. Максимальная доза, вводимая внутривенно, составляет 150-200 мг/сут. Вливания обычно делают утром в соответствии с суточной динамикой депрессивного состояния и желателно в стационарных условиях, поскольку следует остерегаться развития ортостатического коллапса. Для усиления эффекта в капельницу иногда добавляют 1-3 ампулы (25-75 мг) мапротилина (лудиомил), который также зарекомендовал себя очень хорошо при анестетических депрессиях. Ю.Л.Нуллер (1988) предлагает также комбинировать антидепрессанты с транквилизаторами (феназепам до 10 мг/сут, диазепам до 40 мг/сут) или клозапином (лепонекс, азалеπτин, алемоксан) до 150-400 мг/сут.

Хорошим прогностическим признаком служит ранняя положительная реакция на терапию. Уже через несколько капельниц больные чувствуют значительное субъективное облегчение, редуцируются тягостные переживания бесчувствия, постепенно возвращаются эмоции, яркость красок, интенсивность вкусового и слухового восприятия, исчезает "пелена", "перегородка" между больным и окружающим миром, появляется эмоциональное отношение к близким, к детям, расширяется круг интересов и побуждений. После наступления выраженного улучшения больного переводят на пероральный прием препарата в суточной дозе, в 1,5-2 раза превышающей дозу при внутривенном введении. Полный эффект развивается лишь через 1-2 месяца упорной терапии, и в дальнейшем эти больные, как правило, нуждаются в проведении длительного, профилактического лечения средними дозами кломипрамина. В противном случае у многих из них развивается рецидив деперсонализационной симптоматики.

В целом, нужно подчеркнуть, что анестетические депрессии представляют собой совершенно особый синдромальный вариант депрессии, наиболее резистентный к тимоаналептической терапии. Общая эффективность ее у этого контингента больных, по нашим данным, не превышает 30-50%.

Депрессии с навязчивостями (неврозоподобная депрессия или обсессивно-депрессивный синдром) характеризуются преобладанием в клинической картине обсессивно-компульсивных и фобических расстройств. По данным некоторых исследователей, они наблюдаются у 20% больных депрессией (Lopez-Ibor J.J., 1993) и ухудшают терапевтический и социальный прогноз заболевания. Чаще всего навязчивости развиваются у лиц с преморбидными психастеническими чертами. Вместо явлений идеомоторной заторможенности наблюдаются нерешительность, постоянные сомнения, страхи, навязчивые опасения или представления, которые имеют неприятное, депрессивное содержание. Тревожные опасения обычно наполнены конкретным содержанием, которое постепенно приобретает навязчивый характер. Больные боятся совершить что-то неприличное, греховное, в голове непрерывно "крутятся" одни и те же мысли о неизлечимых заболеваниях (канцерофобия, спидофобия и др.), смерти или предметах, связанных с возможностью совершения суицида (веревка, ножи и т.д.), неприятные воспоминания о своих каких-то неблагоприятных поступках, хульные или оскорбительные для близких людей мысли. Все эти переживания крайне мучительны для больных и, как правило, сочетаются с полной критичностью к ним и чувством вины.

М.Х. Кажаров (1985) выделяет четыре основных варианта навязчивых состояний в рамках депрессии: ипохондрические фобии (морфофобия, кардиофобия, навязчивый страх смерти или сумасшествия, нозофобии), контрастные навязчивости (противоречащие

морально-этическим установкам личности), навязчивые сомнения и идеаторные навязчивости с индифферентным содержанием. Собственно депрессивная симптоматика, аффекты тоски или тревоги выражены умеренно или слабо. Фобические образования (страхи острых предметов, высоты, клаустрофобия, агорафобия, охлофобия и т.д.) и особенно ипохондрические фобии чаще сопровождаются тревожными переживаниями. Тоска более часто сочетается с идеаторными навязчивостями (навязчивые сомнения, крайняя неуверенность, нерешительность, мысли о загрязнении), феноменологически связанными с депрессивным моноидеизмом. При контрастных навязчивостях наблюдается более отчетливая связь с гипотимическими переживаниями самообвинения и вины и меньшая выраженность фобического радикала.

У некоторых больных первичный депрессивный аффект бывает настолько перекрыт обсессивно-фобической симптоматикой, что вызывает диагностические сомнения и может привести к выбору ошибочной терапевтической тактики. В отличие от истинного обсессивно-компульсивного синдрома здесь симптоматика обычно хорошо поддается лечению всеми антидепрессантами и исчезает вместе с фазой, хотя большинство исследователей отмечают достаточную торпидность этих состояний к терапии (Завидовская Г.И., 1971; Громова В.В., 1976; Наджаров Р.А., Смулевич А.Б., 1983; Hamilton M., 1988; Lader M., 1988; Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988 и др.). При внимательном расспросе больного всегда можно заметить признаки подавленного настроения, тревожного аффекта и связь с ними обсессивно-фобических переживаний, а также типичную суточную ритмику и идеи самообвинения. Кроме того, двигательные навязчивые расстройства и сложные ритуальные действия при депрессиях наблюдаются крайне редко.

Наиболее эффективными средствами терапии этих состояний являются кломипрамин (анафранил, гидифен), мапротилин (лудномил) и ингибиторы МАО (ниаламид, пиразидол). При преобладании в структуре депрессии тревожно-фобических образований, в том числе при ипохондрических фобиях, неплохое действие оказывает амитриптилин и доксепин (синэксван, апонал). Терапевтический прогноз тем лучше, чем более очевидна связь навязчивостей с ведущим депрессивным аффектом, чем более гармонична и проста структура синдрома. Другими словами, наиболее хорошо поддаются терапии простые (монотематические), конкретные, аффективно насыщенные навязчивости или фобии с отчетливо депрессивным характером переживаний (идеи вины, самообвинения). При диссоциации структурных компонентов синдрома, доминировании оторванных от гипотимического аффекта обсессивно-фобических образований (особенно агорафобических) и появлении танатофобии, диспсихофобии и других аутопсихических деперсонализационных расстройств эффективность антидепрессантов снижается.

Применяемые дозы варьируют в довольно широком диапазоне: от 25 до 200-250 мг/сут. При этом темп наращивания дозы значительно более медленный, чем при обычных депрессивных состояниях. Необходимо тщательно следить не только за динамикой психического состояния, но и за характером и выраженностью побочных эффектов. Терапевтическое действие развивается более постепенно, как правило, в течение 1-2 месяцев терапии. Сначала редуцируются навязчивые мысли, страхи, неуверенность в себе, амбивалентность мышления, тревожные опасения, в последующем выравнивается настроение, повышается уровень побуждений, расширяется сфера интересов. Для поддержания устойчивого эффекта в дальнейшем необходимо проведение длительной многомесячной амбулаторной терапии средними дозами антидепрессантов. В более резистентных случаях можно воспользоваться внутривенными капельными инфузиями кломипрамина (иногда в сочетании с мапротилином) или ниналамида (нуредаль), при этом дозы постепенно доводятся до максимальных. Присоединение солей лития (600-1200 мг/сут) нередко усиливает эффективность терапии.

Неплохое действие на обсессивно-фобическую симптоматику оказывают и новые серотонинергические антидепрессанты, особенно флуоксетин (прозак), флувоксамин (феварин) и сертралин (золофт). Их эффект развивается более постепенно, но отсутствие побочных явлений позволяет применять их в течение нескольких месяцев. Присоединение транквилизаторов или малых нейролептиков, как правило, оказывает чисто симптоматический, анксиолитический эффект, но не влияет на навязчивости. Вместе с тем, их развитие в рамках депрессии всегда нужно дифференцировать с обсессивно-компульсивным расстройством невротического генеза и с неврозоподобной малопрогрессирующей шизофренией, при которой терапевтическая роль нейролептиков (трифлуоперазина, галоперидола и особенно пимозиды) возрастает. Именно с неправильной нозологической диагностикой связано большинство случаев неэффективности тимоаналептической терапии.

Ипохондрическая депрессия характеризуется преобладанием тревожных опасений по поводу своего здоровья и представлениями о каких-либо серьезных соматических заболеваниях, сопровождающихся соответствующими патологическими ощущениями (т.е. без реального биологического субстрата) и вегетативными расстройствами. При этом степень выраженности угнетенного настроения может быть различной, чаще всего оно представлено умеренным тревожным или смешанным тревожно-тоскливым аффектами с преобладанием плаксивости или раздражительности. Спонтанных жалоб на снижение настроения больные не предъявляют, а жалуются на неприятные ощущения в различных частях тела, внутри или на поверхности,

часто без достаточно четкой локализации, описывая их как чувство жжения, давления, распираания, сжатия, усыхания и т.д. По субъективному восприятию эти ощущения отличаются от обычного болевого синдрома (иногда больные затрудняются его описать) и в феноменологическом плане приближаются к сенестопатиям. Нередко в основе этих явлений лежат тонкие деперсонализационные расстройства. Внимание полностью сосредоточено на этих ощущениях, постоянно появляются самые мрачные догадки или предположения об их природе. Больные ищут помощи, обращаются за консультацией к различным специалистам, требуют проведения дополнительных обследований, установления "точного" диагноза, активно наблюдают за состоянием своего здоровья (следят за пульсом, функцией кишечника, измеряют кровяное давление и т.д.). Наиболее часто больные жалуются на нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диспептические расстройства, запоры и т.д.), при этом некоторые симптомы могут отмечаться объективно. Реже встречаются жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, опорно-двигательного аппарата, различные психалгии, парестезии и т.д. У некоторых больных симптоматика больше может определяться вегетативными расстройствами (головные боли, головокружения, неприятные ощущения в сердце, удушье, колебания артериального давления, тахикардия, потливость, тошнота, приступы рвоты и т.д.), которые подвергаются ипохондрической переработке. Подобные состояния описывались R.Lemke (1949) как "вегетативные депрессии". Они обычно рассматриваются в рамках маскированных депрессий (см. главу 3.9.3).

Ипохондрические депрессии нередко принимают затяжное течение и чаще встречаются в позднем возрасте. В более тяжелых случаях сверхценные ипохондрические идеи могут приобретать бредовой характер. При этом происходит перенос (проекция) душевного страдания на тело и развиваются либо бредовая убежденность в тяжелом соматическом заболевании (например, канцерофобия), либо нигилистический бред Котара (усыхание, жжение или отсутствие каких-либо внутренних органов).

Ипохондрические депрессии с трудом поддаются тимоаналептической терапии и являются одним из наиболее резистентных депрессивных синдромов. Эффект антидепрессантов тем выше, чем более спаяны ипохондрические переживания с депрессивным аффектом, чем более конкретны они и чем более яркую, чувственную окраску имеют. Наибольшей эффективностью в этих случаях обладают кломипрамин (анафранил, гидифен), доксепин (синэксван, апонал), амоксапин, опипрамол (инсидон), серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, флувоксамин, сертралин) и ингибиторы MAO (ниаламид, пиразидол, моклобемид). Применяемые дозы широко варьируют и определяются, главным образом, переносимостью препаратов,

т.е. их способностью усиливать сомато-вегетативную симптоматику. Ипохондрические больные крайне чувствительны к развитию побочных явлений, поэтому врачу лучше выбирать препараты с минимальным спектром побочных эффектов, такие как обратимые ингибиторы МАО или избирательные блокаторы пресинаптического захвата серотонина.

В тяжелых случаях, сопровождающихся бредовыми ипохондрическими идеями, терапию сразу следует начинать с внутривенных капельных вливаний кломипрамина или ниламида (нуредаль) в сочетании с нейролептической терапией (трифлуоперазин, перфеназин, галоперидол, пипортил). Изолированное применение антидепрессантов оказывается эффективным только у 25-30% таких больных (Shader R.T., 1994). В более легких вариантах иногда помогает присоединение транквилизаторов (феназепам, альпразолам, лоразепам, диазепам). Редукция симптоматики обычно развивается крайне постепенно, вслед за седацией и анксиолитическим действием наступает стабилизация сомато-вегетативной сферы и исчезновение патологических сенесто-алгических ощущений, после этого выравнивается настроение и дезактуализируются ипохондрические идеи, хотя готовность к их возобновлению может оставаться еще длительное время. Поэтому у большинства больных тимоаналептическую терапию следует проводить в течение нескольких месяцев даже после полного исчезновения симптоматики.

Большую трудность в терапевтическом плане представляют собой ипохондрические депрессии позднего возраста. У этих больных в первую очередь следует обращать внимание на выбор антидепрессантов с минимальной выраженностью побочных явлений, дозу наращивать крайне постепенно и не доводить до максимального уровня. Неплохие результаты достигаются при применении пиразидола, моклобемида (аурорикс), опипрамола (инсидон), флуоксетина (прозак) и флувоксамина (феварин).

Атипичные депрессии достаточно часто описываются в литературе, однако под этим термином понимаются подчас совершенно различные состояния. В отечественной литературе атипичию трактуют как привнесение в клиническую картину любой симптоматики, гетерономной ядерному депрессивному аффекту: явлений деперсонализации, дереализации, сенесто-ипохондрических расстройств, параноидных образований, чувственного бреда, элементов нарушенного сознания, например делириозных включений и т.д. При этом типичные аффекты тоски, тревоги или апатии, циркадно-витальные проявления психопатологически модифицируются (искажаются), отодвигаются на второй план или полностью маскируются. Нередко наблюдается диссоциация между выраженностью идеомоторной заторможенности и депрессивным аффектом.

(Хвильвицкий Т.Я., 1958; Случевский Ф.И., 1958; Пападопулос Т.Ф., 1975; Нуллер Ю.Л., 1981; Вертоградова О.П., Волошин В.М., 1983 и др.).

Увеличение числа больных с атипичными и недостаточно дифференцированными формами депрессий часто связывают с явлениями лекарственного патоморфоза и, в частности, с одной стороны, переходом многих видов психических расстройств на циркулярный уровень, усилением фактора фазности и периодичности в течении психозов (Жислин С.Г., 1965), а с другой, - увеличением числа случаев затяжных, малокурабельных, стертых, "матовых" форм депрессий с бедной и малоподвижной симптоматикой (Petrilowitsch N., 1968; Смулевич А.Б. с соавт., 1971; Kielholz P., 1973; Авруцкий Г.Я., 1976; Вовин Р.Я., Аксенова И.О., 1982 и др.).

Сейчас крайне редко приходится иметь дело с яркими проявлениями гипотимного аффекта или классической триадой. Вместо типичной витальной тоски, душевной боли наблюдаются страхи, тревожные опасения, ипохондричность, а витальные переживания могут принимать крайне причудливый характер в виде усиливающихся по утрам соматических жалоб ("сосание под ложечкой", тяжесть или боли в голове, неприятные ощущения в области сердца, под левой лопаткой, боли по ходу межреберных нервов и т.д.). Сенсации не имеют четкой локализации, хотя всегда располагаются в верхней половине тела, и больные, как правило, испытывают большие трудности в их описании. Вместо моторной заторможенности нередко встречается суетливость, а вместо замедления интеллектуальной жизни - крайняя нерешительность, амбивалентность, неспособность к концентрации внимания и принятию решений, в том числе к мысленному иерархическому построению последовательной цепочки (плана) действий.

Традиционно считается, что в формировании атипичных депрессий большую роль играет также патологически измененная "почва" (С.Г.Жислин, 1953): органическая, в том числе церебрально-сосудистая, соматическая или эндокринная. Как правило, такие больные плохо поддаются лечению классическими антидепрессантами, которые часто вызывают в этих случаях тяжелые побочные эффекты, мешающие проведению терапии. В более легких состояниях атипичия привносится в клиническую картину за счет преморбидных психопатических черт, сильного звучания реактивных моментов или соматовегетативной симптоматики. Достаточно часто атипичные депрессии наблюдаются в подростковом или позднем возрасте. При этом депрессия часто манифестирует как поведенческие нарушения (например, делинквентное поведение у подростков) или в виде многочисленных, часто необычных соматических жалоб.

В англо-американской литературе под атипичными депрессиями понимают более четко очерченный синдром, а именно длительно

существующие, своеобразные тревожные состояния, сопровождающиеся сомато-вегетативными и невротоподобными (преимущественно обсессивно-фобическими или ипохондрическими) расстройствами, при отсутствии типичных симптомов меланхолической депрессии (Robinson D.S. с соавт., 1974; Zisook B. с соавт., 1985; Pies R., 1988; Liebowitz с соавт., 1988 и др.). У таких больных нередко наблюдаются повышение аппетита (гиперфагия) и веса тела, гиперсомния, астенические жалобы, раздражительность, повышенная чувствительность к ситуациям фрустрации (особенно к межличностным конфликтам) и обратный характер суточных колебаний настроения (к вечеру состояние хуже, чем утром). При этом к вечеру происходит некоторое усиление тревоги, обсессивно-фобических нарушений и заострение психастенических или истерических личностных черт.

Более узкая подгруппа больных атипичной депрессией была обозначена как "истероидная дисфагия" (Akiskal H.S., 1989). Чаще всего она наблюдается у женщин с истерическими чертами личности, депрессивное состояние начинается, как правило, с потери романтической привязанности и характеризуется повышенной сонливостью, перееданием (в том числе сладостей), повышенным весом тела и лабильностью настроения, которое временно улучшается при повышенном внимании к жалобам больной. Часть этих больных ранее рассматривалась также в рамках истероидной дисфории (Klein D.F., Davis J.M., 1968; Liebowitz M.R., Klein D.F., 1979; Klein D.F., 1993) или как депрессии с более оформленными истерическими расстройствами (Пантелеева Г.П. с соавт., 1992). В поведении таких больных бросается в глаза явный оттенок демонстративности, театральности, стремление вызвать сочувствие окружающих, характерный драматизм переживаний. При внимательном расспросе нередко оказывается, что "стрелка вины" направлена на окружающих, а соматические жалобы ("комочек" в горле, затруднения речи, головные боли в виде обруча и т.д.) носят конверсионный характер. На всем облике больного, поведении, манере разговаривать лежит отпечаток "истерической преувеличенности" (Sargant W., 1960). Как правило, это женщины, склонные идеализировать "романтические" отношения и при их отвергании реагирующие понижением настроения с дисфорическим оттенком, перееданием и повышенной сонливостью. В отличие от типичной меланхолической депрессии, характеризующейся тотальной ангедонией, при атипичных депрессиях сохраняется ограниченная возможность получения удовольствия от удовлетворения элементарных потребностей.

В последние годы атипичная депрессия в американской классификации DSM-IV выделена в самостоятельный вариант (соответствующие диагностические критерии приведены в главе 3.1). Распространенность атипичной депрессии в популяции составляет 0,7%, средний возраст ее манифестации - 35 лет, т.е. раньше, чем при обычной

униполярной депрессии. По сравнению с последней при атипичной депрессии значительно чаще отмечается коморбидность с паническим расстройством (14,4%) и токсикоманическими зависимостями (28,8%) (Horwath E. с соавт., 1992). По данным M.R. Liebowitz с соавт. (1988), уровень синдромальной коморбидности с паническим расстройством еще выше и составляет около 50%, т.е. примерно у половины больных атипичной депрессией наблюдаются периодические панические атаки. На диагностическую обособленность атипичной депрессии указывают также отсутствие заметного сокращения латентного периода наступления парадоксальной фазы сна и незначительное количество положительных реакций на дексаметазоновый тест (Klein D.F., 1993 и др.). Черты атипичной депрессии наблюдаются у 40% больных рекуррентной депрессией, 60% больных дистимией и 50% больных биполярным аффективным психозом (Klein D.E., 1993).

В биологическом плане обоснованность этого выделения также подтверждает высокая эффективность при атипичных депрессиях ингибиторов MAO. Хороший результат в этих случаях достигается у 70-80% больных, в то время как трициклические антидепрессанты оказываются эффективными у 40-50% (Robinson D.S. с соавт., 1974; Paykel E.S. с соавт., 1982; Zisook B. с соавт., 1985; Liebowitz M.R. с соавт., 1988; Klein D.F., 1993). Более эффективным считается применение необратимых ингибиторов MAO (фенелзин, транилципромин, ниламид), обратимые ингибиторы MAO (пиразидол, моклобемид) несколько уступают им и лучше действуют при депрессивных состояниях невротического уровня (дистимиях).

Уровень применяемых доз ниламида (нуредол) варьирует достаточно широко от 150 до 400 мг/сут, а при парентеральном введении она может быть повышена до 1000 мг/сут (Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988). Это объясняется тем, что гепатотоксическое действие гидразинового ингибитора MAO существенно меньше, если при введении минует порталная венозная система печени. Однако, мы рекомендуем использовать внутривенное капельное введение лишь при затяжном течении тяжелых депрессий, резистентных к другим антидепрессантам. При пероральном приеме курс непрерывного лечения атипичных депрессий ингибиторами MAO может быть несколько больше, чем обычно, и составляет иногда 2-3 месяца. Неплохие результаты достигаются и при применении высоких доз пиразидола (до 400-500 мг/сут) или моклобемиды (аурорикс) (до 300-600 мг/сут).

В резистентных случаях эти препараты можно комбинировать с трициклическими антидепрессантами (кломипрамин, имипрамин, дезипрамин) или серотонинергическими препаратами (флуоксетин, сертралин, флувоксамин). При нетяжелых вариантах атипичных депрессий последние могут быть эффективны и при изолированном

применении (Quitkin F.M., 1992; Liebowitz M.R., 1993 и др.). Курс терапии в этом случае продолжается до 3-4 месяцев и более. Особенно хороший результат серотонинергических антидепрессантов наблюдается при присутствии в клинической картине атипичной депрессии булимических нарушений (повышенне аппетита и веса тела, гиперфагия, тяга к сладкому) (Orzack M. с соавт., 1990; Walsh B.T., с соавт., 1991; Wood A., 1993 и др.).

Гетерогенность атипичных депрессий определяет отсутствие единой терапевтической тактики и схемы лечения. В частности, больные с биполярным течением или отчетливыми сезонными обострениями (особенно при так называемых "зимних депрессиях", характеризующихся повышенной сонливостью в зимние месяцы) нуждаются в присоединении к терапии солей лития или применении дофаминергического антидепрессанта бупропиона (велбутрин), поскольку последний редко вызывает инверсию фазы (Shader R.I., 1994).

При наличии гетерономной бредовой или органической симптоматики антидепрессанты можно комбинировать с небольшими дозами нейролептиков (тиоридазин, терален) или транквилизаторами (альпразолам, феназепам, лоразепам, диазепам). Применение последних особенно важно у больных с отчетливо выраженным тревожным аффектом и при непереносимости антидепрессантов, которая часто развивается на фоне органически неполноценной почвы. В этих случаях присоединение, а лучше внутривенное капельное или внутримышечное введение транквилизаторов и нейрометаболических стимуляторов (пирацетам, фенибут) позволяет поднять дозу антидепрессанта до адекватной и добиться эффекта. Вследствие повышенной чувствительности таких больных к развитию побочных эффектов (иногда уже на небольших дозах появляются парадоксальные реакции) дозы антидепрессанта следует наращивать крайне постепенно. Неплохие результаты наблюдаются также при присоединении к терапии карбамазепина (финлепсин, тегретол), который может выступать в роли корректора реакций измененной почвы (Краснов В.Н., 1994). Показано также, что действие антидепрессантов при атипичной депрессии может потенцировать S-аденозилметионин (гептрал) (Berlanga C. с соавт., 1992).

Терапевтическая динамика депрессивной симптоматики у таких больных происходит крайне постепенно и неравномерно, часто отмечаются колебания в ее выраженности с возвратом к более тяжелому состоянию или неожиданными короткими светлыми "окнами". Полной редукции симптоматики у некоторых больных вообще не наступает. Поэтому особенностью тимоаналептической терапии при атипичных депрессиях является ее непрерывность и длительность. У части больных с униполярным течением она может проводиться годами.

Маскированные (ларвированные, латентные, скрытые, соматизированные) депрессии характеризуются преобладанием в

клинической картине соматических и вегетативных симптомов или нарушений, свойственных другим психопатологическим регистрам. При этом типичные депрессивные аффекты и проявления присутствуют в стертom виде или отсутствуют вовсе. В последнем случае иногда говорят о "депрессии без депрессии" или "депрессивных эквивалентах". Выделение маскированных депрессий в последние десятилетия явилось одним из наиболее существенных достижений феноменологического подхода в психиатрии.

При маскировании депрессивного аффекта другой психопатологической симптоматикой (обсессивной, фобической, психопатоподобной, нередко с нарушениями поведения компульсивного характера, псевдопаранойяльной, истериформной и др.) эти состояния больше примыкают к описанным выше атипичным формам депрессий.

Многие авторы (Kielholz P., 1973; Lopez-Ibor J., 1973; Lesse S., 1983 и др.) дают более узкое определение маскированных депрессий, относя к ним лишь соматизированные формы эндогенной депрессии. Психопатологическая картина этих состояний приближается к ипохондрическим депрессиям, однако сопровождается отчетливо выраженными сомато-вегетативными функциональными расстройствами, которые находятся на переднем плане и затрудняют правильную диагностику. О принадлежности этих нарушений к депрессиям можно судить по фазности (периодичности) их проявлений, характерной суточной ритмике, наследственной отягощенности аффективными заболеваниями, наличию более типичных аффективных (депрессивных и особенно гипоманиакальных) фаз в анамнезе (нередко с суицидальными тенденциями) и хорошей эффективности тимоаналептической терапии. Клиническая характеристика этих состояний, их дифференциальная диагностика и терапия подробно излагаются в главе, посвященной применению антидепрессантов в соматической практике (см. главу 3.9.3).

ТЕЧЕНИЕ, КОМОРБИДНОСТЬ И ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОГЕННЫХ ДЕПРЕССИЙ

Варианты как спонтанного, так и терапевтического исхода депрессий и формы течения заболевания столь же многообразны, как и сама психопатологическая картина. Если в качестве наиболее обобщенного варианта депрессии (т.е. малодифференцированного нозологически и синдромально) брать большой депрессивный эпизод, то его детально изученные среднестатистические диахронические параметры выглядят следующим образом. Спонтанная длительность эпизода может значительно варьировать индивидуально и в среднем составляет около 6 месяцев. Длительность депрессивных фаз - довольно устойчивый показатель, по-видимому, эндогенно запрограммированный, и мало изменяется по мере течения заболевания, несколько сокращаясь только после 10 эпизода (Grof R. с соавт., 1979; Angst J., 1981 и др.). Поэтому по длительности первых фаз можно с достаточной долей уверенности судить о продолжительности актуальной фазы, что имеет первостепенное значение для принятия решения об окончании тимоаналептической терапии или снижении дозы антидепрессанта.

У большинства больных постепенно наступает полное выздоровление (интермиссия) с возвращением к преморбидному уровню функционирования. У 20-30% больных в ремиссии отмечается редуцированная резидуальная депрессивная симптоматика, которая может длиться многие месяцы или даже годы и приводить к снижению уровня социально-трудовой адаптации. В редких случаях (5-10%) развернутая симптоматика, отвечающая критериям большого депрессивного эпизода, продолжается более двух лет. К. Fukuda с соавт. (1983) обнаружил подобную хронификацию течения у 6% больных, а J. Angst (1984) - у 18%. У 70-80% больных наблюдаются рецидивы большой депрессии, как при униполярном (рекуррентное депрессивное расстройство), так и при биполярном (биполярное аффективное

расстройство) течения. О тяжести и хроничности заболевания (в большинстве случаев речь идет о всей жизни с существенным снижением ее качества) говорят следующие факты: при униполярном течении больные в среднем 10% времени своей жизни проводят в условиях больницы и около 30% - в состоянии болезни (депрессии), а при биполярном течении эти цифры достигают соответственно 40% и 60% (Levin S., 1986).

Психопатология и динамика депрессивных фаз, а также стереотип развития, эпидемиологические, наследственно-генетические и биологические характеристики заболевания несколько различаются при этих диагностических категориях, которые имеют коренное значение для прогноза тимоаналептической терапии и выбора терапевтической стратегии (Leonhard K., 1957; Angst J., 1966; Perris C., 1966; Winokur G., 1976; Dunner D.L., 1980; Charney D., 1981; Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988; Беляев Б.С., 1989; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.).

При униполярной депрессии в целом бывает меньше выражена психомоторная заторможенность (выше уровень физической активности); больные меньше жалуются на повышенную сонливость; меньше выражены лабильность настроения, колебания степени тяжести аффекта; реже наблюдается галлюцинаторно-бредовая симптоматика, но чаще встречаются тревога, раздражительность, иногда открытые проявления гнева, сомато-вегетативные жалобы, включая снижение веса тела; существенно чаще отмечаются серьезные суицидальные попытки (Beigel A., Murphy D.L., 1971; Brockington I.E. et al., 1982; Katz M.M. et al., 1982; Endicott J. с соавт., 1985; Coryell W. с соавт., 1985; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.). Развитие депрессивных фаз и суицидальный риск подвержены значительным сезонным колебаниям. При биполярном течении депрессии чаще наблюдаются в осенне-зимний период, а при униполярном - весной и, реже, осенью (Bolander A.M., 1972; Eastwood M.R., Peacocke J., 1976).

К. Leonhard (1957) подметил, что при биполярном течении наблюдается большее разнообразие депрессивной симптоматики в отдельных эпизодах, а монополярные фазы чаще характеризуются стереотипностью, клишеобразностью симптоматики. Больные с униполярной депрессией оказались более чувствительны к болевым раздражителям (Davis G.C., Buchsbaum M.S., 1981), у них меньше общая продолжительность сна и более выражена фрагментарность парадоксальной фазы сна (Kupfer D.J. et al., 1972; 1989; Mendelson W.B. et al., 1987), более отчетливые типичные нарушения наблюдаются в обмене основных нейромедиаторов мозга (Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990). При проведении позитронно-эмиссионной и ЯМР (ядерно-магнитный резонанс) томографии при униполярной депрессии, в отличие от биполярной формы, были обнаружены снижение отношения между уровнями метаболизма в хвостатом ядре и полушариями

головного мозга, что говорит о заинтересованности дофаминергических механизмов, и более выраженные явления атрофии корковых и подкорковых структур (Shader R.I., 1994).

Следует отметить, что большинство вышеперечисленных исследований не отличались методической чистотой, т.е. не учитывались особенности предшествующего течения заболевания, в частности его длительность, частота перенесенных эпизодов (т.к. возрастает вероятность развития маниакальной или гипоманиакальной фазы), возраст больного, а также тяжесть депрессии, что имеет важное значение для сопоставимости выборок. Вероятно, поэтому С. Perris (1966) и некоторые другие исследователи не обнаружили статистически достоверных различий в психопатологической симптоматике униполярных и биполярных депрессий. Кроме того, униполярные депрессии (большое депрессивное расстройство), в понимании американских исследователей, представляют собой значительно более широкую гетерогенную диагностическую категорию, сформированную по остаточному принципу (т.е. все, что не относится к биполярному аффективному психозу). Поэтому в нее, помимо чисто эндогенных депрессий, могут попадать некоторые больные с невротическими, реактивными или характерологическими расстройствами.

Тем не менее имеются весомые доказательства, полученные в тщательных наследственно-генетических исследованиях, свидетельствующие об относительной самостоятельности этих заболеваний. Наследственная отягощенность униполярной депрессией среди родственников первой степени у больных с этим расстройством составляет 11-18%, что в 1,5-3 раза выше, чем в общей популяции. У родственников первой степени больных униполярной депрессией частота встречаемости биполярной патологии (маниакальных и гипоманиакальных состояний) существенно ниже, чем при биполярном течении. У больных биполярным аффективным психозом наследственная отягощенность как рекуррентным депрессивным, так и биполярным расстройством встречается у родственников первой степени примерно в равном соотношении (4-24%) (DSM-IV, 1994), хотя, по данным некоторых авторов, суммарные нарушения биполярного спектра (циклотимия, биполярные I и II расстройства) все же преобладают (Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.). Аналогичные данные получены при проведении близнецовых исследований (65-80% совпадений для монозиготных пар и 20% - для гетерозиготных), уровень монозиготной конкордантности был несколько ниже при униполярной депрессии (Gershon E.S., 1990 и др.).

Распространенность рекуррентной депрессии в популяции выше, чем биполярного расстройства (в среднем в 4-5 раз, Weissman M.M., 1988; Judd L.L., 1994), и оно почти в 3 раза чаще встречается у женщин. Риск заболеть в течение жизни униполярной (рекуррентной) депрессией составляет для женщин около 12% (10-25% по

данным различных исследователей) и для мужчин - около 6% (5-12%). Для всей популяции в целом в каждый данный момент ее распространенность составляет около 5% (Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990), а биполярного аффективного психоза - 0,4-1,6% (DSM-IV, 1994; Judd L.L., 1994) и в отличие от рекуррентной депрессии одинакова как для мужчин, так и для женщин.

Униполярная депрессия наиболее часто манифестирует в возрасте от 25 до 45 лет (в среднем - 27 лет), биполярный аффективный психоз - в среднем несколько раньше (как правило, от 15 до 25 лет, в среднем - 21 год). По данным Б.С.Беляева (1989), монополярный аффективный психоз чаще развивается у преморбидно шизоидных личностей. Структура псевдопсихопатического доманифестного состояния, иногда сохраняется в ремиссиях достаточно стабильной даже при длительном течении заболевания. В развитии фаз значительную роль играют реактивные факторы. Нередко встречаются атипичные по структуре и реактивные или эндореактивные по механизму образования депрессии с преобладанием астено-динамических, тревожно-фобических и сенесто-ипохондрических расстройств. Заболевание течет редкими (1 эпизод в 3-4 года), но затяжными фазами. Спонтанная длительность фаз широко варьирует и в среднем составляет около 6-12 месяцев, иногда до 1,5-2 лет.

В среднем больной переносит за свою жизнь 4 фазы (Angst J., 1986). Вероятность развития второго развернутого депрессивного эпизода при униполярном течении составляет 50-60%, третьего - 70% и четвертого - 90%. Среди факторов риска развития рецидивов в различных исследованиях были обнаружены следующие показатели: тяжесть последней депрессии, повторные положительные результаты дексаметазонового теста, укорочение латентного периода парадоксальной фазы сна, наличие в анамнезе заболевания нескольких депрессивных эпизодов, семейные неурядицы, плохая эмоциональная поддержка больного со стороны родственников и ближайшего окружения, подверженность (повышенное реагирование) воздействию стрессовых факторов, коморбидность с дистимическим расстройством ("двойная депрессия") или другими психическими нарушениями (Thase M.E., 1990).

У 5-10% больных может развиваться маниакальное состояние, что предусматривает соответствующую смену диагноза. Предсказать дальнейшее биполярное течение после первой депрессивной фазы практически невозможно. Тем не менее, эта вероятность выше при более раннем возрасте манифестации депрессии, остроте ее развития, большей тяжести симптоматики и особенно выраженности явлений психомоторной заторможенности и психотических (галлюцинаторно-бредовых) нарушений, а также при отсутствии каких-либо психопатологических расстройств в пубертате.

Варианты течения заболевания могут быть самыми разнообразными. У некоторых больных между отдельными фазами наблюдаются многолетние частые ремиссии, у других заболевание протекает в виде серий коротких депрессивных эпизодов, у третьих частота фазообразования увеличивается с возрастом. Развитие первых фаз нередко бывает спровоцировано тяжелыми психосоциальными стрессовыми событиями (болезнь или смерть близкого человека, развод и т.д.), родами, хроническим соматическим заболеванием или токсикоманической зависимостью. До 20-25% больных хроническими соматическими заболеваниями (например, сахарным диабетом, инфарктом миокарда, карциномой, острыми церебрально-сосудистыми нарушениями и т.д.) одновременно страдают рекуррентным депрессивным расстройством, которое осложняет прогноз и лечение соматической патологии.

У 10% больных большим депрессивным расстройством, по данным эпидемиологических исследований, и у 15-25% - по данным клинических исследований манифесту предшествует дистимическая симптоматика. По оценке Американской психиатрической ассоциации, приблизительно у 10% больных с диагнозом дистимии ежегодно развивается первый большой депрессивный эпизод (DSM-IV, 1994). Прогноз в этих случаях менее благоприятен: высока вероятность развития повторных депрессивных фаз с недостаточно полноценным выходом (наличием резидуальной симптоматики в ремиссиях), а для достижения и поддержания ремиссии требуется проведение более интенсивной и длительной тимоаналептической терапии. Такой вариант течения наблюдается примерно у 20-25% больных рекуррентной депрессией и наиболее характерен для так называемых "двойных депрессий" (Keller M.B. с соавт., 1985; Klein D.M. с соавт., 1988), при которых эпизоды большого депрессивного расстройства как бы наслаиваются на хроническую дистимическую симптоматику. При этом полноценная ремиссия между эпизодами достигается лишь в 3% случаев, т.е. является больше редкостью, чем правилом.

В целом, у двух из трех больных униполярной депрессией психопатологическая симптоматика под влиянием тимоаналептической терапии полностью исчезает. При достижении частичной ремиссии высока вероятность развития повторных эпизодов, после которых выход также может быть неполным. Катамнестические исследования спонтанного течения заболевания показывают, что через 1 год после развернутой фазы примерно у 40% больных выраженность симптоматики остается достаточной для диагностики большого депрессивного эпизода, у 20% она не достигает этого уровня и у 40% - полностью отсутствует. При этом, чем тяжелее депрессия, тем дольше персистирует симптоматика. По данным J. Angst (1986), у 13% больных униполярной депрессией течение приобретает хронический характер. Пятилетнее проспективное катамнестическое исследование (Coryell W. с соавт., 1989) показало, что затяжные депрессии

формируются у 24% больных при униполярном течении и только у 11% - при биполярном. Затягиванию фазы способствует также наличие интеркуррентных хронических соматических заболеваний.

Другими наиболее часто встречающимися вместе с рекуррентным депрессивным расстройством коморбидными диагностическими категориями являются паническое расстройство, тики, фобии, обсессивно-компульсивное расстройство, нервная анорексия и булимия, пограничное личностное расстройство, расстройства, вызванные употреблением каких-либо психоактивных веществ. Поэтому в этих случаях тимоаналептическая терапия нередко дает хороший результат.

Наиболее часто развернутая депрессия (удовлетворяющая критериям большой рекуррентной депрессии) сопутствует обсессивно-компульсивному расстройству. По данным S. McElroy (1994), 61% больных обсессивно-компульсивным расстройством перенесли хотя бы один отчетливый депрессивный эпизод. Более того, навязчивости нередко начинаются с депрессии. Рекуррентная депрессия наблюдается у 31,7% больных обсессивно-компульсивным расстройством (Baxter L.R., 1994). Как уже указывалось ранее, депрессии с обсессивно-фобической симптоматикой, которую следует отличать от навязчивого депрессивного мышления, являются одним из наиболее торпидных к терапии синдромов. Терапевтическая тактика у таких больных должна быть направлена, прежде всего, на купирование навязчивостей. Наилучший результат здесь дает применение кломипрамина (анафранил, гидифен) и серотонинергических антидепрессантов (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам) и в несколько меньшей степени - ингибиторов MAO (Beaumont G., 1973; Chouinard G. с соавт., 1990 и др.).

В последнее время была показана также достаточно высокая коморбидность депрессий с импульсивными расстройствами (нарушениями контроля за импульсивными влечениями). Она наблюдалась примерно у 20% больных, страдающих клептоманией, пироманией или перемежающимся эксплозивным расстройством, у 46% больных с трихотилломанией и у 64% патологических игроков (McElroy S., 1994; Swedo S.E., Leonard H.L., 1992). По некоторым данным, эти расстройства чаще наблюдаются в рамках биполярного течения аффективного психоза (Hollander E. с соавт., 1993). При сочетании депрессии и импульсивных расстройств лучше помогают антидепрессанты с преимущественно норадренергическим механизмом действия (дезипрамин, мапротилин, имипрамин и др.) и нормотимические средства (соли лития и карбамазепин).

Другим частым коморбидным расстройством является нарушение пищевого инстинкта - нервная анорексия или булимия. По данным разных источников, от одной трети до половины этих больных страдают также рекуррентной депрессией и от 50 до 75% хотя бы раз в жизни перенесли большой депрессивный эпизод (DSM-IV, 1994).

У большинства больных нервной анорексией в той или иной степени можно отметить снижение настроения, раздражительность, потерю интересов и другие депрессивные симптомы, которые, как правило, исчезают при восстановлении аппетита. Патологическое повышение аппетита также часто сопровождается депрессивной симптоматикой. Большинство антидепрессантов (имипрамин, дезипрамин, флуоксетин, ингибиторы МАО) неплохо помогают при булимии (Walsh B.T. с соавт., 1982; Pore H.G. с соавт., 1983 и др.).

Очень часто депрессии сопутствуют тревожные синдромы (генерализованная, недифференцированная тревога, реакции паники, агорафобия, социальная и простые фобии, посттравматический стресс и др.). Депрессия может предшествовать их развитию или следовать за ними. В любом случае течение заболевания существенно утяжеляется, а социальный и терапевтический прогноз ухудшается.

В амбулаторной практике паническое расстройство обнаруживается у 10-20% больных рекуррентной депрессией, приблизительно у половины из них оно началось раньше депрессии. Около 30% больных рекуррентной депрессией одновременно удовлетворяют критериям генерализованного тревожного расстройства, и приблизительно у половины из них оно началось раньше депрессии (Angst J., Dobler-Mikola A., 1985; Hecht H. с соавт., 1990). Риск развития депрессии при тревожных расстройствах с течением времени значительно возрастает. Munjack D.J., Moss H.V. (1981) после трехлетнего катамнестического наблюдения обнаружили депрессию у 11% больных, причем у 84% из них имелась наследственная отягощенность аффективным психозом. По данным другого исследования, депрессия преимущественно меланхолического типа развилась у 2/3 больных агорафобией или паническим расстройством. Коморбидность с паническим расстройством существенно осложняет прогноз рекуррентной депрессии, нередко фазы принимают затяжное многолетнее течение (Coryell W. с соавт., 1988), суицидальный риск возрастает примерно в 2 раза (Johnson J. с соавт., 1990). Первичность депрессии или тревоги во всех этих случаях установить достаточно тяжело, хотя именно от этого часто зависит выбор терапии. При невозможности это сделать рекомендуется применять средства, эффективные при обоих состояниях (ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты, альпразолам, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) (Charney D.S. с соавт., 1986; Den Boer J. с соавт., 1987; Mogigh K., 1987; Cassano G. с соавт., 1988 и др.).

Очень часто при униполярной депрессии встречаются соматоформные расстройства (соматизированные, ипохондрические, болевые, вегетативные, дисморфофобические), что является основной причиной обращения больных к терапевтам и главным источником ошибочной диагностики. Большинство из этих больных предъявляют многочисленные жалобы на несуществующие соматические заболевания, патологические ощущения. Рядом широких исследований в

нескольких медицинских областях было показано, что 30-50% больных, предъявляющих жалобы на различные болевые ощущения, отвечают формальным критериям большого депрессивного расстройства (Turner J.A., Romano J.M., 1984; Fishbain O.A. с соавт., 1986 и др.). С другой стороны, болевые симптомы были обнаружены у 60% больных рекуррентной депрессией в амбулаторной и общемедицинской практике (Magni G. с соавт., 1985; Von Knorring L. с соавт., 1983 и др.). Наиболее частыми жалобами у таких больных были жалобы на боли в суставах, в спине, в животе и голове. Применение антидепрессантов (лучше препаратов с минимальным спектром побочных явлений) в большинстве этих случаев снимает болевые ощущения. При синдроме раздражения толстого кишечника, который наиболее часто относят к расстройствам аффективного спектра (Hudson J.I., Pore H.C., 1990), лучше помогают трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, тримипрамин).

Коморбидность рекуррентной депрессии с особо выделенной недавно в DSM-IV категорией телесного дисморфического расстройства составляет 84% (McElroy S., 1994).

Развернутые депрессивные эпизоды развиваются у 10-30% больных хроническим алкоголизмом (Petty F., 1992). Напротив, алкоголизм встречается только у 5% больных рекуррентной депрессией, что практически не отличается от общих цифр распространенности в популяции (Depression Guideline Panel, 1993). Риск развития симптоматического алкоголизма у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин. Другие виды токсикоманических зависимостей встречаются у больных рекуррентной депрессией почти в 20% случаев (Depression Guideline Panel, 1993). Терапевтическая тактика при первичности депрессии должна быть направлена на лечение депрессии. В случае первичности алкоголизма необходимо лечить оба расстройства, т.к. вторичная депрессия существенно осложняет его течение. При выборе антидепрессанта предпочтение следует отдавать препаратам с серотонинергическим механизмом действия, поскольку они хорошо переносятся и положительно влияют на нарушения в сфере влечений. Неплохо помогают и другие малые антидепрессанты (азафен, миансерин, пиразидол, тианептин и др.).

Значительно осложняют прогноз течения и терапии рекуррентной депрессии нарушения личности. По данным разных авторов, они наблюдаются у 45-65% больных (Black D.W. с соавт., 1988; Shea M.T. с соавт., 1987). В отличие от МКБ-10 в американской классификации DSM-IV, как известно, они регистрируются по специальной оси (II) и группируются в три большие кластера:

- 1) параноидные, шизоидные и шизотипические;
- 2) антисоциальные, пограничные, истерические и нарциссические;
- 3) тревожные (уклоняющиеся), зависимые, обсессивно-компульсивные (ананкастные) и пассивно-агрессивные.

Наиболее часто депрессия сочетается с личностными нарушениями из первых двух кластеров. Показано, что у больных с патологией личности депрессия начинается в более раннем возрасте и протекает тяжелее (более резко выраженная симптоматика, высокий риск суицида, частые эпизоды, резидуальная симптоматика в ремиссиях, рефрактерность к тимоаналептической терапии и, как следствие, более низкий уровень социальной адаптации и более высокий уровень инвалидизации).

Наилучший социальный и терапевтический прогноз наблюдается у больных с личностными расстройствами из второго кластера и, особенно, при пограничном нарушении личности, которое характеризуется эмоциональной неустойчивостью, склонностью к импульсивным поступкам, в том числе к нанесению себе повреждений (Pope H.G. с соавт., 1983; Akiskal H.S., 1985 и др). Таким больным особенно показана длительная (профилактическая) терапия серотонинергическими антидепрессантами. При этом не только уменьшается частота и выраженность депрессивных эпизодов, но и в значительной мере компенсируются психопатические черты. К сожалению, у этих больных очень высок уровень нарушений режима терапии (до 50-70%).

И, наконец, рекуррентная депрессия нередко начинается с тяжелых, затяжных реактивных состояний (реакции горя при потере близкого человека). R. Clayton (1977) показал, что 35% лиц, потерявших жену или мужа, отвечают критериям большого депрессивного эпизода через 1 месяц после утраты, 25% - через 7 месяцев и 17% - через 13 месяцев, причем у 46% отмечались повторные депрессивные симптомы в течение года. Формальные критерии DSM-IV позволяют сменить диагноз через 2 месяца, что происходит у 24% больных (Zisook S., Shuchter M., 1991). Катамнестическое наблюдение показывает, что большинство из них продолжают удовлетворять критериям большого депрессивного эпизода в течение последующего года. У этих больных нередко наблюдается наследственная отягощенность расстройствами аффективного спектра, более частые суицидальные тенденции, более низкий уровень социальной адаптации и достаточно высокая эффективность трициклических антидепрессантов.

Совершенно очевидно, что активный интерес ученых к проблеме коморбидности в последние годы связан с широким распространением далеко не совершенных операциональных диагностических критериев современных классификаций (DSM-III-R, DSM-IV и МКБ-10) и отходом от нозологических позиций. При этом обсуждению подвергается, в основном, частота совместной встречаемости, т.е. одномоментного (в поперечном срезе) или в течении заболевания (в продольном срезе) удовлетворения критериям различных диагностических категорий. Другими словами, речь фактически идет о синдромальной коморбидности, т.е. возможности взаимного существования отдельных синдромов или их патокинезе (смене) в течении заболевания, что неоднократно

изучалось ранее в рамках отдельных нозологических единиц и их дифференциальной диагностике (например, при маниакально-депрессивном психозе, особенно при депрессивных его фазах, неврозе навязчивых состояний, реактивных депрессиях и т.д.).

Вместе с тем, вопрос первичности или вторичности депрессивного аффекта, о соотношении эндогенного и экзогенного и о роли депрессивной симптоматики в целом не теряет актуальности и имеет не только важное теоретическое (в частности, в разрешении давнего спора Гринингера с нозологистами о единстве всех психических нарушений), но и сугубо практическое терапевтическое значение. В качестве главных аргументов для дифференциации этих состояний обычно приводятся наследственная отягощенность аффективными расстройствами, биологические критерии (например, дексаметазоновый тест или полисомнографические исследования), характеристики развития и течения заболевания (например, последовательность возникновения того или иного расстройства) и эффективность специфической тимоаналептической терапии.

В настоящее время в связи с появлением новых избирательно действующих антидепрессантов последний критерий подвергся существенной коррекции, поскольку выяснилось, что в патогенезе многих расстройств (депрессии, обсессивно-компульсивное и тревожные расстройства, в том числе панические атаки, булимия, болевые синдромы, токсикоманические зависимости, синдром дефицита внимания у детей, катаlepsия, синдром хронической усталости и др.) принимают участие серотонинергические механизмы (Lopez-Ibor J.J., 1988; Montgomery G.A. с соавт., 1991; Leonard B.E., 1991, 1993 и др.). Кроме того, поливалентность действия самих антидепрессантов не позволяет считать их строго нозодифференцирующими средствами.

Вместе с тем, высокий уровень коморбидности этих расстройств и эндогенной депрессии, а также наследственно-генетические и некоторые биологические данные (Munjack D.J., Moss H.B., 1981; Coryell W. с соавт., 1988; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.) позволяют думать, что между ними не существует четкой демаркационной линии, а в реальности преобладают многочисленные переходные варианты. В этой связи заслуживает внимания концепция расстройств депрессивного спектра (Akiskal H.S., Cassano G.B., 1983; Angst J., Dobler-Mikola A., 1985; Pope H.C., 1990; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; McElroy S., 1994; Hudson S., 1994 и др.), выстраивающая целый ряд переходных синдромов между типичными тревожно-фобическими состояниями и типичными эндогенными депрессивными формами и относящая к ним такие нарушения, как нервная булимия, обсессивно-компульсивное расстройство, панические атаки, мигрень, катаlepsия, синдром дефицита внимания у детей, синдром раздражения толстого кишечника и др.

В отличие от рекуррентной депрессии при биполярном течении у 90% больных наблюдаются повторные аффективные эпизоды (три и более). В 60-70% случаев маниакальные состояния развиваются незадолго до или сразу после большого депрессивного эпизода. Депрессивные фазы, как правило, развиваются более остро, чем при униполярном течении. Длительность депрессивных фаз в рамках спонтанного биполярного течения существенно меньше, чем продолжительность униполярных депрессий, и составляет около 4 месяцев, но нередко может достигать 6-12 месяцев (Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990). Частота обострений и длина циклов существенно выше, чем при униполярном течении заболевания. При спонтанном течении больные в среднем переносят 4 фазы за 10 лет, с возрастом частота обострений увеличивается, а длительность ремиссий сокращается. От 5 до 15% больных имеют прогностически неблагоприятный быстроциклический тип течения, при котором за год отмечается 4 и более аффективных эпизода. Несмотря на то, что большинство биполярных больных полностью выздоравливают и возвращаются к преморбидному уровню социальной адаптации, у 20-30% после окончания фазы могут отмечаться некоторые колебания настроения, которые иногда приводят к выраженной дезадаптации и инвалидизации больных. Биполярное аффективное расстройство в равной степени наблюдается как у мужчин, так и у женщин. У мужчин манифестный эпизод чаще бывает маниакальным, у женщин - депрессивным (DSM-IV, 1994).

По данным Б.С.Беляева (1989), отчетливо биполярное течение аффективного психоза чаще развивается у гипертимных личностей. Манифестные депрессивные фазы в большинстве случаев по своей структуре приближаются к картине классической меланхолии. Последующие эпизоды с достаточно типичной картиной депрессий и нарастающей астенизацией личности развиваются, как правило, аутохтонно, нередко в определенные сезоны. Они короткие по длительности (до 3 месяцев), но возникают довольно часто (не реже 1 раза в год).

Больные с биполярным течением также являются достаточно неоднородной группой. Со времени работ D.L. Dunner с соавт. (1976) и J. Angst (1978) устоялось деление на биполярные-I и биполярные-II аффективные расстройства. В первом случае имеется в виду типичное течение МДП с чередующимися развернутыми маниакальными и депрессивными фазами (МД) или с преимущественно маниакальными эпизодами (Мд), во втором - течение развернутыми преимущественно депрессивными фазами, перемежающимися отдельными гипоманиакальными эпизодами (Дм). Циклотимия по этой систематике была выведена из диагностической категории личностных нарушений и вновь стала относиться к биполярным расстройствам аффективного спектра малой интенсивности (мд) (Akiskal H.S. с соавт., 1979, 1981; Egeland J.A., 1983; Endicott J. с соавт., 1985 и др.).

Диагностика биполярных-II расстройств представляет значительные трудности, поскольку основана исключительно на анамнестическом выявлении гипоманиакальных эпизодов, которые ни больными, ни родственниками подчас не воспринимаются как болезненные состояния. По различным параметрам течения заболевания, семейно-наследственным и биологическим характеристикам эта категория занимает промежуточное место между униполярной депрессией и типичным биполярным-I течением аффективного психоза.

Правомерность континуальной гипотезы расстройств аффективно-го спектра подчеркивает выделение некоторыми авторами III типа биполярного аффективного расстройства, располагающегося еще ближе к униполярной депрессии, которую можно было бы определить как латентную биполярность. Этим больных характеризует наследственная отягощенность биполярными аффективными нарушениями, раннее начало заболевания, высокая частота рецидивирования, преобладание заторможенности и сонливости в депрессиях, возможность развития гипоманиакального состояния при применении антидепрессантов и высокая профилактическая эффективность солей лития (особенно при длине цикла от 12 до 24 месяцев) (Schou M., 1979; Akiskal H.S. с соавт., 1983; Cassano G.B. с соавт., 1988; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990). Близкий вариант течения монополярного депрессивного психоза ("условно монополярный" или "потенциально биполярный"), имеющий свои особенности тимоаналептической и профилактической терапии, выделяет В.А. Раюшкин (1988).

Риск развития в течение жизни биполярного-II расстройства в популяции составляет 0,5%, оно чаще наблюдается у женщин (риск возникновения депрессивного эпизода значительно повышается в послеродовом периоде). По сравнению с биполярным-I и униполярным вариантом течения у этих больных значительно чаще наблюдаются предменструальные дисфории, алкоголизм и антисоциальные личностные черты (у мужчин). Вместе с тем, по психопатологической симптоматике депрессии (преобладание тревожного аффекта, ажитация), недостаточной эффективности триптофана и нормальному содержанию MAO в тромбоцитах эти больные приближаются к униполярной депрессии (Dunner D.L., с соавт., 1976, 1980; Endicott J. с соавт., 1985; Coryell W. с соавт., 1985). Около 60-70% гипоманиакальных состояний наблюдается сразу после окончания большого депрессивного эпизода. При этом частота рецидивирования выше, чем при униполярной депрессии. С возрастом частота обострений увеличивается, а длительность ремиссий сокращается. У 5-15% больных развивается быстрая цикличность, т.е. они переносят 4 и более аффективных эпизодов за год, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом течения заболевания в целом (серьезное снижение уровня социально-трудовой адаптации, инвалидизация). Около 15%

больных в период ремиссии продолжают обнаруживать легкие колебания настроения. У 5-15% больных через 5 лет такого течения развивается типичное маниакальное или смешанное аффективное состояние, что влечет за собой смену диагноза на биполярное-I расстройство (Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; DSM-IV, 1994 и др.).

Психотические черты в депрессиях встречаются довольно редко, однако риск серьезной суициальной попытки при биполярном течении заболевания составляет 10-15%, что несколько ниже, чем при рекуррентных депрессиях.

Наиболее часто коморбидность биполярного аффективного расстройства выявляется со следующими диагностическими категориями: нервной анорексией или булимией, импульсивными расстройствами, синдромом детской гиперактивности (синдром дефицита внимания), паническим расстройством, социальной фобией, пограничным личностным расстройством и расстройствами, вызванными употреблением каких-либо психоактивных веществ (DSM-IV, 1994). Поэтому при всех этих заболеваниях применение антидепрессантов и тимоизолептиков (нормотимиков) нередко оказывается эффективным.

В последние годы стало принято выделять целый спектр переходных вариантов течения аффективного психоза - от типичного униполярного до типичного биполярного, что в большей мере отражает клиническую реальность (Akiskal H.S. с соавт., 1979, 1983; Беляев Б.С., 1989; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; Hudson J., Pope H., 1990; Пантелева Г.П. с соавт., 1992 и др.).

В соответствии с этой концепцией заслуживает также внимания оригинальная клинико-теоретическая гипотеза, интерпретирующая проблему коморбидности. А. Hollander с соавт. (1993) и S. McElroy (1994) предлагают большинство коморбидных расстройств при аффективных психозах расположить в виде континуума переходных форм по оси "компульсивность - импульсивность", что имеет важное значение для выбора терапевтического подхода. К более компульсивным (в порядке убывания выраженности проявлений компульсивности) они относят обсессивно-фобическое расстройство, дисморфофобию, нервную анорексию, трихотилломанию, ипохондрический синдром. Эти расстройства, по мнению авторов, более ассоциируются с рекуррентной (униполярной) депрессией, их патогенез больше связан с нарушением серотонинергической функции, и наиболее эффективной терапией является применение кломипрамина (анафранил, гидифен) и селективных ингибиторов реалтейка серотонина. К "более импульсивным" (в порядке убывания импульсивности) относятся нарушения контроля импульсивных влечений, перемежающееся эксплозивное расстройство, патологические игроки, клептомания, пиромания, синдром дефицита внимания (гиперактивности) у детей. Эти нарушения более ассоциированы с биполярным аффективным психозом, в их патогенезе несколько большую

роль играют норадренергические механизмы и, следовательно, при них более эффективны антидепрессанты с преимущественно норадренергической активностью (дезипрамин, мапротилин, имипрамин, амитриптилин) и нормотимические средства (соли лития, карбамазепин). Промежуточное положение занимают нервная булимия, клептомания, патологическое (компульсивное) влечение делать покупки и, по-видимому, паническое расстройство и агорафобия. Патогенез этих расстройств, вероятно, обусловлен более сложными, смешанными серотонин- и норадренергическими механизмами, и при них, как правило, помогают антидепрессанты из разных химических групп (ингибиторы МАО, гетероциклические препараты и селективные ингибиторы реаптейка серотонина). Хотя предлагаемая схема страдает эклектичностью и требует подтверждения дополнительными исследованиями, с терапевтических позиций она может служить определенным ориентиром для дифференцированного выбора фармакотерапии.

Дихотомическое деление аффективных расстройств на униполярные и биполярные, несомненно, явилось важным прогрессом в систематике депрессий, поскольку обеспечило базис для целенаправленной оценки клинических, генетических, биологических и фармакологических различий, что, в конечном итоге, позволяет дать более точный прогноз исхода эндогенных депрессивных фаз, в том числе при лечении антидепрессантами, и течения заболевания в целом. В терапевтическом плане эффективность трициклических антидепрессантов при купировании как униполярных, так и биполярных депрессий примерно одинакова (Katz M.M. с соавт., 1987 и др.). Некоторые авторы считают, что более гармоничная и полная редукция наблюдается все же при униполярном течении (Bunney W.E. с соавт., 1970; Kupfer D.J., Spiker D.G., 1981; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990).

Б.С.Беляев (1989) и Г.П.Пантелеева с соавт. (1992) считают, что при монополярных депрессиях лучше помогают антидепрессанты седативного и сбалансированного действия, а среди них предпочтительным является назначение атипичных антидепрессантов (тримипрамин, пиразидол, мапротилин, виллоксазин) в достаточно высоких дозах или их сочетания с малыми нейролептиками и транквилизаторами. При депрессивных состояниях в рамках биполярного течения лучшее действие оказывают высокие дозы стимулирующих антидепрессантов.

У биполярных больных ингибиторы МАО, по сравнению с трициклическими антидепрессантами, нередко оказываются более эффективными, особенно там, где в структуре депрессии преобладают заторможенность, сонливость и повышение аппетита (т.е. при атипичных формах) (Shader R.I., 1988; Quitkin R.M. с соавт., 1991; Himmelhoch V. с соавт., 1991 и др.), хотя они чаще вызывают

терапевтические инверсии фазы. Проблема развития маниакальной симптоматики при купировании биполярной депрессии, по-видимому, является основной сложностью терапии. При применении имипрамина мании встречаются в 2 раза чаще, чем при спонтанном течении заболевания. Поэтому среди традиционных антидепрессантов стараются применять препараты с менее выраженной способностью продуцировать манию (амоксапин, миансерин, пиразидол, trazодон, мапротилин). В меньшей степени развитие мании вызывает новое поколение антидепрессантов, в том числе серотонинергические препараты (флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам) и, особенно, бупропион (дофаминергический препарат) (Burrows G.D. et al., 1988; Fogelson D.L. et al., 1992; Shader R.I., 1994 и др.).

Кроме того, хороший эффект может быть достигнут также при изолированном применении солей лития (в течение 5-6 недель) или их сочетании с антидепрессантами (Ramsey T.A., Mendels J., 1980; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.). Литий, помимо определенного собственного антидепрессивного эффекта, во многих случаях предотвращает развитие терапевтической инверсии фазы и повышает эффективность ингибиторов МАО и трициклических антидепрессантов (Montigny С. с соавт., 1983; Heninger G.R. с соавт., 1983; Katona С.L., 1988; Helmchen Н., 1991 и др.). Однако наращивание дозы при совместном применении нужно проводить постепенно, т.к. могут развиться нейротоксические побочные реакции. При отсутствии эффекта у биполярных больных неплохой эффект дает присоединение к антидепрессанту трийодтиронина (25-50 мг/сут., эффект, как правило, наступает в течение 3-5 дней) или комбинация лития с карбамазепином (финлепсин, тегретол) в дозах до 800-1200 мг/сут., который также обладает определенным антидепрессивным действием.

После купирования острой симптоматики тимоаналептическую терапию следует проводить еще в течение нескольких месяцев. Длительность проведения долечивающей или противорецидивной терапии антидепрессантами индивидуально широко варьирует и зависит от спонтанной длительности фазы, о чем косвенно можно судить по продолжительности предшествующих эпизодов. В среднем для униполярных депрессий она составляет 5-9 месяцев, а для депрессий в рамках биполярного течения психоза - 3-4 месяца. О наступлении ремиссии также можно судить по нормализации декса-метазонового теста.

В согласительном заключении медицинских центров Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рекомендуется продолжать терапию антидепрессантами по крайней мере в течение 6 месяцев после достижения терапевтического эффекта (WHO, 1989). Существенное увеличение длительности тимоаналептической терапии по сравнению с прежними представлениями (Kielholz P., 1973; Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988 и др.) произошло вследствие нескольких

методически корректных исследований, показавших, что трициклические (амитриптилин и имипрамин) и особенно серотонинергические антидепрессанты при их непрерывном применении в течение года после окончания фазы в сравнении с плацебо существенно сокращают число рецидивов (Mindham R.H.S. с соавт., 1973; Stein M. с соавт., 1980; Prien R.F. с соавт., 1984; Burrows G. с соавт., 1988; Loonen A.J.M., Zwanikken G.J., 1990; Thase M.E., 1990; Montgomery S.A. с соавт., 1991, 1994; Kupfer D.J., Frank E., 1992; Altamura A.C., Percudani M., 1993; Kasper S., Eder H., 1994 и др.). Преждевременная отмена антидепрессанта приводит к рецидиву у 38% больных в течение 8 недель и у 44% - в течение 16 недель после окончания лечения и назначения плацебо (Prien R.F., Kupfer D.J., 1986). D.J. Kupfer, E. Frank (1992) убедительно показали, что наибольшее число рецидивов наступает в течение 20 недель после наступления терапевтического эффекта. Эти исследования заставляют считать целесообразным продолжать терапию антидепрессантами в течение 4-6 месяцев после достижения терапевтической ремиссии (долечивающая или стабилизирующая тимоаналептическая терапия). При отмене терапии снижение дозы следует проводить постепенно (снижая дозу 1 раз в неделю, а иногда оставляя прием 2-3 таблеток в неделю), чтобы избежать развития рецидива и эффекта "отмены". Даже после полного прекращения лечения за состоянием больного следует следить еще в течение нескольких месяцев с целью раннего выявления возможных прецидивных расстройств.

Вопрос о переходе к профилактической терапии обычно решается индивидуально. Основными критериями являются тип, частота, общее число и тяжесть предшествующих эпизодов. Больные с биполярным и униполярным течением, перенесшие за год не менее двух отчетливых аффективных эпизодов (особенно, если потребовалось стационарное лечение или наблюдались суицидальные тенденции), несомненно, нуждаются в фармакопрофилактике. Начинать ее надо раньше у больных с плохой социально-семейной ситуацией, при раннем начале заболевания (особенно в подростковом возрасте) и наследственной отягощенности расстройствами аффективного спектра. Обычно к профилактической терапии прибегают при наличии не менее двух отчетливых эпизодов за последний год. Однако последние рекомендации ВОЗ советуют начинать длительную терапию низкими дозами солей лития (с содержанием в плазме крови 0,5-0,7 ммоль/л), если больной перенес более чем один значительный аффективный эпизод (WHO, 1989).

В случае профилактической терапии в многочисленных исследованиях показана несколько более высокая эффективность солей лития при биполярном течении, а антидепрессантов - при униполярном (Prien R.F. с соавт., 1973; Quitkin F.M. et al., 1976; Schou M, 1978; Glen A.I.M. с соавт., 1984; Prien R.F. с соавт., 1984; Baldessarini R.J.,

Tohen M., 1988; Shapiro D.R. с соавт., 1989; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.). Хотя соли лития и вальпроевой кислоты могут предотвращать развитие повторных обострений при униполярных депрессиях, более предпочтительными нормотимическими препаратами в этих случаях являются карбамазепин (финлепсин, тегретол) (Post R.M., 1988; Беляев Б.С., 1989; Мосолов С.Н., 1991 и др.) и окскарбазепин (трилептал) (Мосолов С.Н. с соавт., 1994). У большинства биполярных больных трициклические антидепрессанты не способны предотвратить развитие очередной фазы (Kasper S., Eder H., 1994 и др.), а в некоторых случаях при длительном применении могут привести к учащению рецидивирования и развитию крайне неблагоприятного феномена континуального течения или быстрой цикличности (Arnold O.H., Kryspin-Exner K., 1965; Till E., Vuckovic S., 1970; Kukopulos A. с соавт., 1980, 1983; Tondo L. с соавт., 1981; Oppenheim G., 1982; Звягельский М.А., 1988; Wehr T.A. с соавт., 1988; Мосолов С.Н., Шаров А.И., 1989; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; Пантелеева Г.П. с соавт., 1992; Hurowitz G.I., Liebowitz M.R., 1993 и др.).

В последние годы, в связи с широким распространением нового поколения антидепрессантов, обладающих качественно более высоким уровнем переносимости, в эти представления были внесены существенные коррективы. В большом мультицентровом исследовании S.A. Montgomery с соавт. (1988) показал высокую профилактическую эффективность флуоксетина при рекуррентной депрессии. Дальнейшие исследования подтвердили эти данные и обнаружили подобные свойства и у других селективных серотонинергических антидепрессантов - пароксетина (паксил) (Montgomery S.A., Dunbar G., 1993; Claghorn J.L., Feighner J.P., 1993), сертралина (золофт) (Doogan B.P., Caillard V., 1988; Montgomery S.A. с соавт., 1991), циталопрама (ципрамил) (Montgomery S.A. с соавт., 1993), флувоксамина (феварин) (Feldman H.S., Denber H.C., 1982), а также у других препаратов мапротилина (лудиомил) (Rouillon F. с соавт., 1989), моклобемида (аурорикс) (Moll E. с соавт., 1994), тианептина (стаблон, коаксил) (Malka R. с соавт., 1992), миансерина (леривон, миансан) (Altamura A.C. с соавт., 1982) и миртазапина (ремерон) (Montgomery S.A. с соавт., 1992). В отличие от избирательных ингибиторов пресинаптического захвата серотонина и других антидепрессантов, дофаминергический препарат бупропион (велбутрин) обнаружил профилактическую эффективность не только при униполярном, но и при биполярном течении аффективного психоза, в том числе при его быстроциклическом варианте (Shopsin B., 1983; Wright G. с соавт., 1985; Haykal R.F., Akiskal H.S., 1990; Fogelson D.L. с соавт., 1992). Возможно, это связано с его минимальной способностью вызывать инверсию фазы. По сравнению с трициклическими антидепрессантами, дозы которых снижают при длительном приеме (в некоторых

работах указывается на необходимость стабильного применения средних терапевтических доз - Kupfer D.J., Frank E., 1992), профилактическое лечение селективными антидепрессантами проводится обычно в тех же дозах, что и при депрессии. Частота побочных эффектов при этом значительно меньше, чем при применении трициклических.

Суммировав данные всех плацебо-контролируемых исследований по профилактическому применению различных антидепрессантов при униполярной депрессии, R.M. Post с соавт. (1994) получил следующие впечатляющие результаты.

Длительность исследований	% больных с обострениями	
	плацебо	тимоаналептическая терапия
1 год (12 исследований)	55%	21%
2 года (6 исследований)	74%	32%
3 года (3 исследования)	85%	35%
Итого: 21 исследование	65%	26%

Разница в количестве обострений при приеме плацебо и антидепрессантов говорит сама за себя и дает веские основания для назначения профилактической тимоаналептической терапии большинству больных рекуррентными депрессиями.

Профилактическую терапию обычно назначают на неопределенно долгое время, но не меньше чем на 1 год, чтобы можно было оценить ее эффективность. По данным проспективного исследования D.J. Kupfer, E. Frank (1992), даже после трех лет непрерывной тимоаналептической терапии по сравнению с плацебо она все еще оказывается существенно более эффективной в отношении предотвращения развития новых эпизодов. Из этого можно сделать вывод, что более оптимальным сроком ее проведения является 5-летний период.

Профилактическая терапия особенно показана больным с резидуальной депрессивной (дистимической) симптоматикой в ремиссиях, а также при наличии в анамнезе затяжных или тяжелых повторных депрессивных эпизодов. По-видимому, ее следует безусловно рекомендовать больному, перенесшему 3 и более депрессивных фазы или 2 эпизода в последние 5 лет течения заболевания, а также при позднем начале заболевания (после 50 лет). С другой стороны, от проведения длительной терапии антидепрессантами (за исключением бупропиона), по-видимому, нужно отказаться при наличии

любых, даже латентных признаков биполярности, в том числе у ближайших родственников больного. В этих случаях предпочтение следует отдать нормотимическим средствам и особенно карбамазепину (финлепсин, тегретол).

Предикторы эффективности профилактической терапии антидепрессантами почти столь же многообразны, как и предикторы курсового эффекта (Altamura A.C., Percudani M., 1993; Kasper S., Eder H., 1994; Montgomery S.A. с соавт., 1994). Среди них можно отметить социально-демографические факторы (пол, возраст, образование, социальный статус), особенности течения заболевания (возраст начала, наследственная отягощенность расстройствами аффективного спектра, число перенесенных эпизодов и их длительность, полярность манифестной фазы, тяжесть и синдромальные особенности последнего эпизода, степень суицидального риска, чистота ремиссий, коморбидные расстройства, уровень компенсаторных возможностей личности), биологические маркеры (полисомнографические, нейроэндокринные параметры, включая дексаметазоновый и фенфлураминный тесты; содержание метаболитов обмена серотонина в биологических жидкостях и т.д.). Успех профилактики также во многом зависит от варианта выбранной терапии (препарата, дозировки, длительности приема и т.д.), соблюдения режима ее проведения больным и психотерапевтической поддержки, включая аргументированное разъяснение необходимости длительного приема лекарств

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ДИСТИМИЙ

В соответствии с современными диагностическими критериями (МКБ-10 и DSM-IV) под дистимией понимается сниженное настроение легкой или умеренной тяжести, не отвечающее критериям тяжести и длительности рекуррентной депрессии (см. соответствующие критерии в главе 3.1). Таким образом, категория определяется как остаточная, в которую попадают такие понятия, как невротическая депрессия, депрессивный невроз, хроническая характерологическая депрессия, депрессивное расстройство личности, хроническая тревожная депрессия, малая депрессия и т.д. Размытость и неопределенность границ дистимии по сравнению с другими аффективными нарушениями обуславливает и недостаточную разработанность терапевтических подходов к ее лечению.

Вместе с тем, в историческом аспекте в различные периоды и в разных школах под термином, "дистимия" понимались самые разнообразные состояния. По-видимому, первым врачом, употребившим этот термин, был Гиппократ, который под дистимией понимал расстройство настроения или болезненное патологическое настроение и одновременно рассматривал ее как черту меланхолического темперамента (цит. по Freeman H.L., 1994).

История выделения дистимии в относительно самостоятельную диагностическую категорию восходит к работам немецкой психиатрической школы XIX века. Первое клиническое описание дистимии было сделано К.Л. Kahlbaum (1863). Он рассматривал это расстройство как хроническую форму меланхолии и противопоставлял его циклотимии, т.е. колебаниям настроения биполярного характера. В последующем Е. Kraepelin (1915), развивая положения Кальбаума и делая акцент на течении заболевания, определял дистимию в рамках развития патологии личности, а именно "депрессивного темперамента", который являлся для него субстратом (предрасположенностью)

развития маниакально-депрессивного психоза. Крепелин подчеркивал, что дистимия представляет собой протрагированную депрессивную фазу и часто предшествует развитию острой депрессивной симптоматики. Иными словами, Крепелин, в отличие от Кальбаума, не видел непреодолимой грани между МДП и дистимией и явился фактическим родоначальником популярной в настоящее время концепции расстройств депрессивного спектра.

Другим немецким психиатром, который много сделал для развития понятия дистимии, был Курт Шнейдер, описавший в 1923 году "депрессивного психопата", т.е. личность особой меланхолической структуры. Для нее характерно развитие устойчивого грустно-подавленного настроения, возникающего без видимой причины из соответствующей "почвы" ("Untergrunddepression"). Автор отграничивал эту депрессию от циклотимической и подчеркивал, что в большинстве случаев речь шла не об острой и выраженной тоске и скорби, а о хронической щемящей душевной боли. Наряду с этим К.Шнейдер подчеркивал, что, в отличие от эндогенной депрессии в рамках МДП или циклотимии, при "депрессиях почвы" психогенные влияния иногда могут вывести из состояния депрессии, либо облегчение наступает после применения кофеина, алкоголя, никотина (Schneider K., 1959).

Близкой концепции придерживались Е. Kretschmer (1922), с его понятием "депрессивной конституции", и П.Б. Ганнушкин (1933), выделявший конституционально-депрессивных психопатов в группе циклоидов, что, в принципе, подразумевало возможность развития легких гипоманиакальных эпизодов.

В немецкой и отечественной психиатрии под дистимическими состояниями нередко также понималось кратковременное (несколько часов или дней) снижение настроения (угрюмое, тревожно-гневлиное или раздражительное) с дисфорическим оттенком, возникающее после судорожного припадка у больных эпилепсией или в рамках других соматогенных и органических заболеваний (Fleming K., 1914; Собчик Л.Н., 1970; Блейхер В.М., Крук И.В., 1995). Н.Ж. Eysenck (1964) использовал термин "дистимия" также для обозначения личностного синдрома, характеризующегося высокими показателями нейротизма и интроверсии.

В ранних зарубежных классификациях, включая DSM-II, МКБ-9, и в отечественной литературе дистимические расстройства часто рассматривались как "депрессивный невроз" или "невротическая депрессия" (Klerman G., 1980; см. главу 3.1), т.е. как реакция особой патологической личности на часто неизвестные психологические стрессовые факторы (неразрешенные конфликтные ситуации), в том числе в психодинамическом понимании, что предопределяло преимущественно психотерапевтический подход к лечению. Другими словами, главная роль в патогенезе дистимий отводилась

малоподвижным нарушениям личности, с чем и связывалась бесполнота применения при этих состояниях фармакотерапии.

В последние годы концепция дистимии вновь привлекла к себе внимание исследователей, благодаря работам Н.С. Акискал (1978, 1980, 1983), который обратил внимание на то, что крайне сложно дифференцировать дистимию, связанную с личностной патологией от дистимии как собственно аффективного расстройства. В 1978 году в специально проведенном проспективном исследовании им было показано, что 40% больных невротической депрессией при катамнестическом наблюдении оказались больными униполярной или биполярной формой МДП, а остальные 60% принадлежат к так называемым расстройствам аффективного спектра (дистимиям), характеризующимся атипичной депрессивной симптоматикой субпсихотического уровня с затяжным течением. Эти больные нередко положительно реагировали на тимоаналептическую терапию, у них был укорочен латентный период наступления парадоксальной фазы (25-50% случаев), у многих из них отмечалась положительная реакция на тиреотропинстимулирующий тест, а среди родственников наблюдались аффективные расстройства (Akiskal H.S., 1994; Keller M.V., 1994 и др.).

В 1980 году диагностическая концепция дистимии была принята в DSM-III и оттуда практически в неизменном виде перекочевала в DSM-III-R, в DSM-IV и МКБ-10.

В современных классификациях дистимия выведена за рамки личностной патологии. Основными ее характеристиками являются хроническое течение (в DSM-IV длительность должна быть не менее двух лет); практически постоянная или ундулирующая неглубокая депрессивная симптоматика, не являющаяся резидуальной после большого депрессивного эпизода; постепенное начало заболевания; сопутствующая личностная патология, не принимающая прямого участия в формировании симптоматики; относительная стабильность уровня социально-трудовой адаптации. Другими словами, дистимия представляется как субсиндромальная, но более персистирующая форма рекуррентной эндогенной депрессии. При этом депрессия в рамках дистимии отмечается больше субъективно (настроение и мышление), чем объективно (психомоторная сфера и сомато-вегетативные симптомы) и часто не отвергается личностью больного, что делает крайне сложной дифференциальную диагностику с соответствующим личностным расстройством, особенно при раннем начале заболевания.

Основная симптоматика включает в себя снижение аппетита или переедание, бессонницу или повышенную сонливость, снижение энергичности или усталость, пониженную самооценку, трудности в сосредоточении внимания и принятии решений и чувство безнадежности. Существенно реже отмечаются чувство собственной

никчемности, ангедония, потеря интересов, замкнутость, чувство вины или скорби по поводу прошлых событий, раздражительность или гневливость, снижение активности и продуктивности. Очень редко наблюдаются типичные сомато-вегетативные или циркадно-витаальные признаки меланхолической депрессии, редко встречаются выраженная психомоторная заторможенность, суицидальные мысли и бредовые расстройства. Из этого следует, что простая дистимия с преимущественными жалобами на общее недомогание, чрезмерную сонливость, вялость, усталость наиболее часто встречается в общемедицинской практике и не попадает в поле зрения психиатра.

Выделяют дистимию первичную и вторичную, а также дистимию с ранним и поздним началом. Первичная или "чистая" дистимия не связана с каким бы то ни было предшествующим психическим расстройством и обычно начинается в раннем возрасте (до 21 года). Вторичная дистимия обычно начинается уже на фоне существующего психического или соматического заболевания. У некоторых больных на дистимическое расстройство могут наслаиваться более отчетливо выраженные депрессивные эпизоды. Такие случаи были обозначены как "двойные депрессии" (Keller M.B., Shapiro R.W., 1982; Keller M.B. с соавт., 1983; Keller M.B., 1994), которые также характеризуются хроническим течением, склонностью к частому рецидивированию больших депрессивных эпизодов и достаточной устойчивостью к тимоаналептической терапии. По данным DSM-IV, больные "двойными" депрессиями составляют около 20-25% больных рекуррентной депрессией, причем полноценная ремиссия наступает только у 3% больных. В остальных случаях между эпизодами всегда присутствует дистимическая симптоматика той или иной степени выраженности (DSM-IV, 1994).

Терапевтический прогноз таких больных значительно менее благоприятный по сравнению с типичной рекуррентной депрессией. Специальное исследование (Keller M.B., Lavori P.W., 1982) обнаружило, что, если в последнем случае при двухлетнем наблюдении улучшение наступало у 97% больных, то при дистимии - только у 39%. При "двойных" депрессиях после купирования обострения у 58% больных оставалась устойчивая дистимическая симптоматика. При этом в течение ближайшего года более чем у 50% больных развился повторный большой депрессивный эпизод, у 34% сохранялась стабильная дистимическая симптоматика и лишь у 15% больных ремиссия оставалась удовлетворительной (Keller M.B. с соавт., 1983). Вместе с тем, остается неясным, являются ли двойные депрессии дистимическим расстройством или только неблагоприятным вариантом течения рекуррентной депрессии в рамках МДП.

Риск развития дистимии в течение жизни составляет около 3-6% (Angst J. с соавт., 1994; DSM-IV, 1994; Shader R.I., 1994). Заболевание почти в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

Следовательно, наиболее часто (6%) дистимическим расстройством страдают женщины в возрасте от 25 до 64 лет. Дистимии, главным образом, наблюдаются в общемедицинской практике (2,1 - 3,7%) (Depression Guideline Panel, 1993). Первичная дистимия развивается постепенно, в детском или пубертатном возрасте и быстро приобретает хронический характер. Так, у 75% больных симптоматика существует более 5 лет, а у 40% - более 10 лет (Keller M.B., 1994), что значительно превышает минимальный диагностический порог длительности в 2 года. Почти у половины больных наблюдаются типичные эпизоды рекуррентной депрессии (Akiskal H.S., 1994), причем у 10% - в течение ближайшего года после установления диагноза дистимии (DSM-IV, 1994).

Большинство исследователей, в том числе и H.S. Akiskal, считают американскую концепцию дистимии слишком широкой, без четких границ (т.е. представляющую гетерогенную группу больных) и перекрывающуюся с другой патологией, в том числе тревожными и личностными расстройствами.

По данным эпидемиологического исследования Keller M.B. (1994), депрессивное личностное расстройство наблюдалось у 58% больных дистимией и только у 45% больных рекуррентной депрессией. Среди больных дистимией обнаружено также 13% зависимых типов личности и 11-16% личностей со смешанными чертами (Kocsis J.H., Frances A.J., 1987 и др.). P. Tyrer (1988) у этих больных даже выделил особый дистимический тип личности, характеризующийся чертами чрезмерной тревожности и зависимости. Автор полагает, что подобные личности легко могут давать так называемый "общий невротический синдром", или "общий невротический фактор", в соответствии с концепцией L.A. Clark, D. Watson (1991), характеризующийся крайне напряженным аффектом отрицательной модальности (ощущение своей неполноценности, отвергаемости, повышенная чувствительность к критике, рефлексия, подверженность социальному дистрессу и т.д.) и являющийся субстратом для развития панических реакций, генерализованного тревожного расстройства или дистимии, склонных к длительному течению и резистентных к психофармакотерапии.

Это, отчасти, может объяснить многочисленные случаи так называемой синдромальной коморбидности, т.е. одновременного существования нескольких диагностических категорий. Активно обсуждаемая проблема коморбидности является естественным результатом современных классификационных подходов (DSM-IV, МКБ-10), фактически отрицающих нозологические формы. По данным американских исследователей, 65-75% больных дистимией имели еще хотя бы один психиатрический диагноз по оси I, т.е. без учета личностной патологии (Weissman M., 1988; Keller M.B., 1994; Shader R.I., 1994). Наиболее часто наблюдалась коморбидность с большой рекуррентной

депрессией (39%), тревожными расстройствами (46%) (чаще с социальной фобией, паническим или генерализованным тревожным расстройством) и токсикоманиями (30%), включая алкоголизм и наркоманию.

Еще более широкими и менее определенными представляются критерии дистимии по МКБ-10 (см. главу 3.1), согласно которым под дистимией следует понимать состояние хронической депрессии, не удовлетворяющей в данный момент критериям рекуррентного депрессивного расстройства легкой или средней степени выраженности, хотя в анамнезе могут быть указания на наличие легкого депрессивного эпизода. Возможность развития дистимии после дискретного депрессивного эпизода, в том числе развившегося в связи со стрессовой ситуацией, и отсутствие четкого критерия длительности расстройства существенно расширяют рамки этой диагностической категории по сравнению с классификацией DSM-IV. Крайне переменный баланс между отдельными эпизодами легкой депрессии и периодами относительно нормального состояния, акцент в субъективных жалобах на усталость, мрачные размышления, постоянный дискомфорт, плохой сон значительно больше сближают концепцию дистимии со старыми понятиями европейской психиатрии - депрессивного невроза или невротической депрессии.

Более очерченными и приближенными к американской классификации представляются исследовательские критерии МКБ-10, которые включают обязательное наличие депрессивной симптоматики большую часть времени в течение двух лет с возможностью коротких светлых промежутков не более нескольких недель, а также присутствие хотя бы 3 из 11 симптомов, среди которых плаксивость, чувство неспособности справиться с обычными обязанностями ежедневной жизни и уменьшение разговорчивости отсутствуют в наборе симптомов DSM-IV. С другой стороны, среди симптомов МКБ-10 нет симптома "снижение аппетита или переедание". Таким образом, основным различием между классификациями остается взаимоотношение с развитием депрессивных эпизодов. МКБ-10 допускает возможность предшествующего депрессивного эпизода легкой степени, но ограничивает частоту и тяжесть депрессивных эпизодов при последующем течении (Lopes-Ibor J.J. с соавт., 1994). DSM-IV после двухлетнего периода стабильной дистимической симптоматики предусматривает возможность наложения любого числа эпизодов большой депрессии ("двойные депрессии"). Поэтому диагностике рекуррентной депрессии, по отношению к дистимии критерии МКБ-10 отдают некоторое предпочтение.

В целом, все эти различия не представляются принципиальными, хотя и влияют, в некоторой степени, на оценку прогноза течения дистимии и эффекта тимоаналептической терапии.

В последних работах отечественных авторов также прослеживается тенденция к расширительному толкованию диагноза дистимии, что

допускает перекрытие этого феномена с рядом других устойчивых синдромов (Собчик Л.Н., 1970; Колюцкая Е.В., 1994; Вельтищев Д.Ю., 1995).

Достаточно оригинальное и в то же время близкое к современной концепции дистимии описание этих расстройств было дано Л.Н. Собчик (1970). Автор понимает под ними затяжные соматогенные депрессии, в генезе которых, наряду с экзогенно-органическим фактором, проявляющимся в виде дисфункции глубоких структур головного мозга (диэнцефальный синдром), важное значение имеет эндогенный (конституционально-личностный) радикал. Именно этот "эндогенный" фактор определяет их дистимическую окраску и затяжное течение. Ведущее место в клинической картине этих расстройств занимают аффективные и вегетативные нарушения. При этом автор выделяет три варианта осевого дистимического синдрома: депрессивно-ипохондрический, астено-депрессивный и тревожно-депрессивный. Это исследование фактически подтверждает переходное положение дистимии между психогенными и психопатическими реакциями и развитиями, с одной стороны, и соматогенными (симптоматическими) расстройствами, с другой, что хорошо соответствует старой концепции немецких авторов (Bonhoeffer K., 1910; Wieck H.H., 1960) о так называемых "переходных" синдромах, впоследствии развитой Кильгольцем в отношении нарушений депрессивного спектра (Kielholz P., 1973).

В психопатологическом исследовании Е.В.Колюцкой (1994) выделяется 3 подтипа дистимического расстройства: соматизированный подтип, кататимический и характерологический. Для первого подтипа на начальных этапах характерно наличие выраженной соматической тревоги и аллопатий, инсомнических нарушений, анорексии. Кататимический вариант, близкий по своей феноменологии к эндо-реактивной дистимии Вайтбрехта, возникает по типу острой психогенной реакции с преобладающим аффектом отчаяния у личностей, склонных к ретенции психогенных переживаний. Характерологический подтип также развивается как реактивная депрессия, но отличается неглубоким аффектом и тесно связан с патохарактерологическими расстройствами личности истерического круга (демонстративность, театральность, нарциссические тенденции). Таким образом, автор использует многомерный и разноплановый подход к оценке феноменологии дистимического расстройства и допускает наличие в его структуре переживаний из других диагностических категорий, что предполагает широкие возможности коморбидности этого состояния. Это особенно характерно для первого подтипа, где допускается наличие панических атак и соматоформной симптоматики, что в значительной мере стирает границы между названными группами расстройств и свидетельствует об объективных трудностях, возникающих при попытке отграничить дистимию от

феноменологически близких нарушений. С точки зрения терапевтического прогноза, представляется важным вывод автора о двухосевой структуре дистимии и о затягивающей роли расстройств неаффективного регистра.

Ю.Д. Вельтищев (1995) все дистимии по преобладанию ведущего аффекта делит на тревожные, тоскливые апатические и смешанные формы. При этом предусматривается возможность маскирования стабильных типов аффекта (тоски, апатии) более подвижными (тревогой, страхом, дисфорией) и некоторыми другими психопатологическими феноменами (истерическими реакциями, ипохондрическими образованиями, наркотической или алкогольной зависимостью). Показана устойчивая взаимосвязь выделенных вариантов дистимии с преморбидными особенностями личности: тревожных - с психастеническими, тоскливых - со статотимическими или меланхолическими, апатических - с шизоидными и истерическими. При этом терапевтический подход определяется типом ядерного аффекта, а маскирующая симптоматика требует симптоматической терапии. К сожалению, установленный в исследовании критерий длительности состояния в 3 месяца значительно расширяет диагностические рамки дистимии за счет прогностически более благоприятных форм фазных и экзогенно спровоцированных субдепрессий.

Таким образом, дистимия, по-видимому, представляет собой достаточно неоднородную группу хронических, нерезко выраженных расстройств аффективного спектра, в патогенезе которых важную роль играют личностные особенности больного, а также тревожные и некоторые невротические механизмы. У большинства больных различия с затяжной униполярной депрессией и отличается тенденцией к хронификации и неблагоприятному течению. С учетом сказанного, основными задачами терапии у этого контингента больных являются купирование или уменьшение выраженности дистимической симптоматики, предотвращение развития рецидивов, коррекция личностных нарушений и повышение уровня социальной адаптации. Сразу нужно подчеркнуть, что эти цели могут быть достигнуты в полной мере лишь при комплексном подходе, т.е. сочетании фармакологических и психотерапевтических методов воздействия.

Гетерогенность дистимий и относительная новизна этого понятия как самостоятельной диагностической категории объясняют практически полное отсутствие каких-либо верифицированных терапевтических подходов. Ранее большинство таких больных в соответствии с психодинамическими представлениями о механизме развития (невротические депрессии, депрессивный невроз, депрессивное расстройство личности) лечилось исключительно психотерапевтическими методами или бензодиазепиновыми транквилизаторами, которые оказывают симптоматический анксиолитический эффект, но

практически не затрагивают депрессивную симптоматику (Собчик Л.Н., 1970; Виноградов М.В., 1976; Tyrer P., 1988; Einlayson R., 1989). Методы адекватной психотерапии не утратили своего значения и в настоящее время (Pauckel E.S., 1994). Изучению эффективности психофармакотерапии мешали также прочно укоренившиеся представления о некурабельности нарушений личности.

Вместе с тем, предложенная Н.С. Акискал (1978, 1983) новая концепция дистимии как расстройства депрессивного спектра предполагает возможность применения антидепрессантов, т.е. более патогенетически ориентированных фармакологических средств. Важность такого терапевтического подхода обусловлена также тем, что почти у 50% больных дистимией в дальнейшем развиваются типичные и достаточно частые эпизоды рекуррентной депрессии ("двойные депрессии"), что значительно ухудшает прогноз заболевания в целом. Поэтому применение тимоаналептической терапии может помочь в предотвращении столь неблагоприятного развития заболевания.

Ранние открытые исследования Н.С. Акискал (1980, 1981) позволили ему выделить 3 варианта дистимий, реагирующих на различную тимоаналептическую терапию: 1) субаффективная дистимия с ранним началом, короткими и частыми эпизодами незначительной выраженности; 2) вторичная или тревожная, дистимия; 3) хроническая первичная субдепрессия с поздним началом (после 40 лет), развивающаяся, как правило, после типичного эпизода эндогенной депрессии, или частично ремиттирующая (резидуальная) большая депрессия. Эффективность антидепрессантов была значительно ниже при четвертом варианте дистимии, связанной с патологией личности или характерологической нестабильностью (зависимые, истерические, антисоциальные и шизоидные личностные типы). В общей сложности положительный результат был отмечен у 45% больных. Развитию эффекта предшествовало удлинение латентного периода парадоксальной фазы сна, и у 14% больных отмечались транзиторные лекарственные гипомании, что позволяет думать о латентной биполярности у этих больных.

Обзор немногочисленных открытых, а также сравнительных и плацебо-контролируемых исследований показывает, что каких-либо преимуществ определенной группы антидепрессантов не существует, что, безусловно, связано с размытостью границ и неоднородностью дистимии.

Определенная эффективность обнаружена у трициклических антидепрессантов (имипрамин, амитриптилин, дезипрамин, доксепин, кломипрамин), ингибиторов МАО, как необратимого (фенелзин, изокарбоксазид), так и обратимого (моклобемид) действия, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или дофамина (флуоксетин, сертралин, бупропион) (Howland R.H., 1991; Kocsis J.H., 1993; Shader R.I., 1994; Lapierre Y.D., 1994 и др.). Эти исследования

убедительно показывают, что дистимия действительно является хроническим аффективным расстройством с более низкими спонтанными тенденциями к саногенезу, чем типичная рекуррентная депрессия. Суммарная эффективность тимоаналептической терапии колеблется в пределах 30-60%, а плацебо-эффект варьирует от 10 до 20%, при рекуррентной депрессии эти показатели, как известно, составляют соответственно 60-80% и 30-40%.

Приведенные цифры свидетельствуют, что хотя прогноз эффективности тимоаналептической терапии не столь благоприятный, как при типичных депрессиях, но он не является таким безнадежным, как это представлялось ранее. В большинстве контролируемых исследований активная тимоаналептическая терапия в среднем в 1,69-3,75 раза превосходила по эффективности плацебо (Kocsis J.H., 1993; Lapierre Y.D., 1994). При этом не только происходит заметная редукция дистимической симптоматики, но и улучшаются социальные показатели больных (Kocsis J.H. с соавт., 1988; Stewart J.W. с соавт., 1988; Frances A., 1993).

Клинические наблюдения не позволяют сомневаться в реальности терапевтического эффекта антидепрессантов. У некоторых больных развивается быстрое драматическое улучшение. После многолетних страданий, постоянного пересиливания себя больные вдруг ощущают бодрость, прилив сил, будто "гора с плеч свалилась", появляется вкус к жизни, благодарят врача, говорят, что никогда ранее не чувствовали себя так хорошо, повышается продуктивность в работе. В ряде случаев такое резкое улучшение на фоне длительного монотонного безрадостного настроения напоминает легкое гипоманиакальное состояние. У большинства больных оно исчезает по мере продолжения терапии, но состояние редко возвращается к изначальному уровню. Эффективность антидепрессантов тем выше, чем больше выраженность (тяжесть) депрессивной симптоматики. Это является главной закономерностью применения тимоаналептиков при дистимиях. При "двойных" депрессиях у большинства больных купируется лишь наслаивающаяся симптоматика большой депрессии, дистимическая симптоматика редуцируется плохо. (Paykel E.S. с соавт., 1988; Moller H.J. с соавт., 1993 и др.). Эффективность тимоаналептической терапии хуже при первичной дистимии с ранним началом заболевания (около 25%), чем у больных с поздним началом (44%) (Klein D.F. с соавт., 1988).

В нескольких исследованиях были обнаружены некоторые преимущества необратимых ингибиторов MAO (фенелзина, изокарбоксазида) (Vallejo J. с соавт., 1988; Stewart J.W. с соавт., 1988; Davidson M.F. с соавт., 1988; Howland R.H., 1991; Lapierre Y.D., 1994), что, вероятно, связано с высоким уровнем перекрытия (до 60%) симптоматики дистимии и атипичной депрессии (Klein D.F., 1993). В этих случаях терапевтическая тактика мало отличается от изложенной

ранее (см. главу 3.2) применяемой при атипичных депрессиях. По мнению E.S. Paykel (1994), эффективность ингибиторов МАО выше, чем трициклических антидепрессантов у тех больных дистимией, у которых в клинической картине более выражен тревожный радикал. Ингибиторы МАО также более эффективны при "двойных" депрессиях (Stewart J.W. с соавт., 1988).

В последние годы в ряде сравнительных контролируемых исследований при дистимиях была показана равная другим антидепрессантам эффективность нового обратимого ингибитора МАО типа А моклобемида (аурорикс) (Botte L. с соавт., 1990; Angst J., Stahl M., 1992; Lecrubier Y., 1993; Frances A., 1993; Versiani M., 1993; Lapierre Y.D., 1994 и др.). При этом достоверный результат (около 60% улучшений) был получен как при "чистых" дистимиях, так и при "двойных" депрессиях. Вероятно, это связано с хорошей переносимостью обратимых ингибиторов МАО. Известно, что больные дистимией особенно чувствительны к развитию сомато-вегетативных побочных эффектов антидепрессантов, которые могут агgravировать соматоформную тревожную симптоматику, в том числе паническую. Эффективные дозы моклобемида были достаточно высокими - от 300 до 750 мг/сут (в среднем 700 мг).

Наш собственный опыт применения отечественных ингибиторов МАО типа А - пиразидола и бефола - у больных с затяжными невротическими депрессиями в амбулаторной практике, в целом, подтверждает эти данные. Более чем у половины больных был получен хороший результат, улучшалось настроение, уменьшалось чувство вялости, усталости, увеличивалась активность больных. Применяемые дозы для пиразидола составляли 200-400 мг/сут, для бефола - 300-500 мг/сут. Эффект развивался постепенно, как правило, через 1-2 месяца лечения, и усиливался в течение последующих 3-4 месяцев терапии (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1990; Мосолов С.Н. с соавт., 1990).

В отличие от атипичной депрессии, при дистимиях оказались достаточно эффективными и трициклические антидепрессанты, прежде всего имипрамин (мелипрамин), кломипрамин (анафранил, гидифен), амитриптилин, дезипрамин (петилил, пертофран) и доксепин (синэксан, апонал). При этом удовлетворительные результаты (40-60% улучшений) наблюдались как при первичной дистимии с ранним началом заболевания, так и при "двойных" депрессиях (Kocsis J.H. с соавт., 1988, 1993; Nardi A. с соавт., 1992; Versiani M., 1993; Lecrubier Y., 1993 и др.). Их эффект тем выше, чем более выраженной и типичной была депрессивная симптоматика.

Уровень применяемых дозировок трициклических антидепрессантов, несмотря на субаффективный регистр психических нарушений, соответствует типичным для лечения очерченных эндогенных депрессий дозам и составляет 150-300 мг/сут. Учитывая повышенную

чувствительность больных дистимией к развитию холинолитических побочных эффектов, начинать терапию нужно с пробной минимальной дозы (обычно 25 мг), и дозу препарата следует повышать крайне постепенно - по 25-50 мг/сут каждые 3-4 дня. Кроме того, лучше выбирать препараты с минимальной выраженностью вегетативных побочных явлений (см.рис. 1.4.2 и табл. 1.6.2). В случае явной непереносимости и развития типичных побочных эффектов (ортостатическая гипотензия, коллаптоидные состояния, сухость слизистых, задержка мочеиспускания и т.д.) или нарастания тревожной симптоматики в сочетании с вегетативной (как это нередко наблюдается при лечении панического расстройства) дозу препарата нужно временно снизить или попробовать более дробный прием таблеток. Эффект терапии обычно развивается через 1-2 месяца лечения.

Y.D. Lapierre (1994) показала преимущество amitriptилина по сравнению с альпразоламом (ксанакс, кассадан) у больных с близкими к дистимии тревожно-депрессивными нарушениями субпсихотического уровня. Как известно, альпразолам является бензодиазепиновым транквилизатором с тимоаналептической активностью, высокоэффективным при различных тревожно-фобических расстройствах, и особенно при панических атаках. В этом исследовании эффект препарата, в отличие от amitriptилина, истощался через 2 недели лечения. По-видимому, "коморбидная" тревожная симптоматика при дистимиях является неотъемлемой частью гипотимического синдрома. Этим, по-видимому, можно объяснить лишь симптоматический анксиолитический эффект различных бензодиазепиновых транквилизаторов при дистимическом расстройстве и обострение тревоги после их отмены.

В последнее время при дистимиях все чаще с успехом применяют серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, сертралин, флувоксамин и пароксетин), что подтверждает базовую гипотезу серотонинергического дефицита у больных с расстройствами аффективного спектра. Наиболее детально у этих больных изучено действие флуоксетина (прозак), который был эффективен в 60-70% случаев (Rosenthal J. с соавт., 1992; Ravindran A.V. с соавт., 1994) и в 3,3 раза превосходил плацебо (Hellerstein D.J. с соавт., 1993), а также не уступал моклобемиду (аурорикс) (Duarte H., Camozzi F., 1993). Интересно, что такие высокие результаты отмечались преимущественно у больных с "чистой" дистимией и ранним началом заболевания. Терапевтическая доза препарата при этом не превышает 20-60 мг и назначается один раз в день. Эффект флуоксетина был выше у больных с большим удельным весом депрессивной симптоматики и меньшей выраженностью тревожных расстройств (Ravindran A.V. с соавт., 1994), т.е. при субаффективной дистимии, в понимании H.S. Akiskal (1980). Пароксетин (паксил) в дозе 20-60 мг/сут, напротив,

превосходил имипрамин через две недели лечения именно по купированию тревожной симптоматики (Dunbar G.C с соавт., 1991).

В недавних сравнительных исследованиях Keller M.B. (1994) и Kocsis J.H. с соавт. (1994) было выявлено, что другой серотонинергический антидепрессант - сертралин (золофт) не уступает по эффективности имипрамину и значительно превосходит плацебо как при "чистой" дистимии, так и при "двойной" депрессии. По сравнению с флуоксетином, сертралин, как известно, не вызывает обострения тревоги (Мосолов С.Н. с соавт., 1994) и, следовательно, может применяться у больных дистимией с достаточно выраженным тревожным радикалом. Терапевтические дозы препарата составляют 50-200 мг/сут.

В отличие от имипрамина и других трициклических антидепрессантов селективные ингибиторы обратного захвата серотонина обладают значительно лучшей переносимостью, чем, по-видимому, можно объяснить и несколько более высокий общий процент числа улучшений при дистимиях. Другим клиническим ориентиром для выбора серотонинергического антидепрессанта (особенно флуоксетина), вероятно, может служить наличие булимической симптоматики в структуре дистимии (Orzack M. с соавт., 1990; Wood A., 1993 и др.). Хотя в большинстве случаев для достижения эффекта требуется 6-8 недель терапии, у некоторых больных кардинальное улучшение наступает уже в первые недели лечения.

Среди других антидепрессантов при дистимии была показана эффективность ритансерина, антагониста С2-серотониновых рецепторов, близкого по химической структуре к нейролептику рисперидону (Bersani G. с соавт., 1991; Bakish D. с соавт., 1993; Lapierre Y., 1994). Неплохие результаты при лечении невротических депрессий и дистимий наблюдаются также при применении другого антагониста С2-серотониновых рецепторов - миансерина (леривон, миансан) в дозах до 150 мг/сут (Guy P. с соавт., 1983; Мосолов С.Н., 1990; Lapierre Y.D., 1994; Вельтищев Ю.Д., Краснов В.Н., 1995).

Таким образом, обзор литературных данных и собственный клинический опыт позволяют сделать несколько важных с практической точки зрения замечаний по поводу терапии дистимии, этой новой для наших врачей диагностической категории. Отчетливая эффективность большинства групп современных антидепрессантов при дистимиях, несомненно, свидетельствует в пользу того, что это заболевание относится к кругу аффективных расстройств. Длительное, хроническое течение дистимии не является синонимом терапевтической резистентности, что делает безусловно оправданной попытку применения тимоаналептической терапии у этих больных. При этом эффективные дозы антидепрессантов соответствуют среднему или максимальному уровню, а темп их наращивания должен быть значительно более медленным, чем у депрессивных больных, и определяется переносимостью терапии, т.е.

выраженностью возникающих побочных эффектов, к развитию которых больные дистимией крайне чувствительны. Длительность курса терапии составляет не менее 5-8 недель. В случае достижения терапевтического эффекта применение антидепрессанта можно продолжить в течение нескольких месяцев (6-12 месяцев), т.к. это способствует предотвращению рецидивов, особенно при так называемых "двойных депрессиях" (т.е. препятствует развитию обострения более типичной депрессивной структуры).

Хотя каких-либо преимуществ той или иной группы антидепрессантов или отдельных препаратов при дистимиях обнаружено не было, исходя из соображений лучшей переносимости и длительного, многомесячного применения, можно рекомендовать обратимые ингибиторы МАО типа А (моклобемид, пиразидол, бефол и др.) и селективные серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, сертралин, флувоксамин и др.). Ингибиторы МАО, возможно, следует предпочесть у больных с чертами атипичной депрессии, нейро-вегетативными признаками тревоги и наличием черт биполярности в течении заболевания, а трициклические и тетрациклические антидепрессанты - у больных с большей выраженностью ядерной меланхолической симптоматики.

При неэффективности первого курса тимоаналептической терапии в течение 5-6 недель можно попробовать сменить антидепрессант (лучше выбрать препарат другой химической структуры и другого биохимического механизма действия). В случае отсутствия эффекта повторного курса нужно уточнить диагноз и перейти к последовательному проведению специальных противорезистентных мероприятий, изложенных в главе о резистентных депрессиях (см. главу 3.5). Из них, в первую очередь, следует обратить внимание на присоединение нормотимиков - солей лития (Akiskal H.S., 1980), карбамазепина (финлепсин, тегретол) (Post R.M., 1988) или вальпроата натрия (депакин, конвулекс) (Kemp L.I., 1992), особенно у больных с чертами биполярности. Неплохой эффект может оказать присоединение небольших доз дезингибирующих нейролептиков бензамидного ряда сульпирида (эглонил, догматил) или амисульпирида (солиан) (Lecrubier Y., 1992), а также блокаторов С2-серотониновых рецепторов (миансерин, ритансерин, амоксапин и др.) (Guo P. с соавт., 1983; Bersani G. с соавт., 1991 и др.). Всегда важно помнить также об адекватной психотерапевтической коррекции и социо-реабилитационных мероприятиях.

В целом, терапевтическая эффективность различных групп антидепрессантов и некоторые клинические особенности их действия позволяют предположить гетерогенность дистимии как диагностической категории. Возможно, каждому варианту дистимического расстройства требуется своя, более адекватная и патогенетически ориентированная терапия. Для выделения этих подгрупп необходимо проведение новых тщательно спланированных клинико-терапевтических и биологических исследований.

ОСНОВНЫЕ ПРИЕМЫ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ

По данным разных исследователей, около 30-40% больных депрессиями остаются резистентными к адекватной тимоаналептической терапии. При этом резистентность к первому препарату достигает 40-60% (Depression Guideline Panel, 1994).

Применение шаблонной терапии или использование антидепрессантов по методу проб и ошибок часто приводит к развитию явлений терапевтической резистентности и хронификации депрессий (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974, 1988; Helmchen H., 1974, 1991). Вместе с тем, около 10-15% депрессий, независимо от интенсивности и адекватности проводимой терапии, приобретают хроническое течение, т.е. продолжаются более 2 лет (Moller H.J. с соавт., 1988; Deniker P., Olie J.P., 1990). По данным Coryell W. с соавт. (1989), затяжное (более 5 лет) течение депрессии наблюдается у 24% больных при униполярном течении и только у 11% - при биполярном течении.

Выяснение факторов, способствующих формированию терапевтической резистентности, тесно смыкается с проблемой прогноза эффективности тимоаналептической терапии (см. главу 1.5).

Среди наиболее часто описываемых предрасполагающих к развитию резистентности и иногда поздно распознаваемых факторов следует упомянуть:

- возраст и пол (затяжные депрессии чаще встречаются в позднем возрасте и у женщин);
- неблагоприятное социальное или семейное положение и неразрешающаяся психотравмирующая ситуация (или частые стрессовые воздействия);
- интеркуррентные соматические и неврологические заболевания (например, болезнь Паркинсона, карцинома поджелудочной железы, эндокринные заболевания, рассеянный склероз, церебрально-сосудистые динамические нарушения, синдром Кушинга, гипотиреондизм,

пернициозная анемия и т.д.), в том числе различные инфекционные заболевания (поствирусный астенический синдром, риновирусная инфекция, мононуклеоз - вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, СПИД, боррелиоз - болезнь Лима, туберкулез, сифилис и др.);

- коморбидные психические расстройства (например, обсессивно-компульсивное, паническое, тревожное расстройства, патологические нарушения личности - психопатии, длительная реакция горя вследствие утраты близкого человека, шизоаффективный психоз, шизофрения, расстройства адаптации, социальная фобия, начальные проявления ослабляющих процессов старческого возраста, эпилепсия и другие органические заболевания ЦНС, алкоголизм, токсикомания, наркомания и т.д.);

- употребление лекарственных средств, способствующих затягиванию депрессии и препятствующих действию тимоаналептических средств (например, оральные контрацептивы, блокатор H₂-гистаминовых рецепторов - циметидин, некоторые антигипертензивные средства, кортикостероиды, препараты наперстянки, барбитураты, нестероидные анальгетики и др.);

- ятрогенные факторы: явления госпитализма, неадекватность терапии (в том числе рутинное применение шаблонной терапии, боязнь новых видов терапии или, наоборот, жонглирование препаратами с несоблюдением показаний, уровня доз и длительности курса), несвоевременное начало лечения, преждевременная отмена терапии*, отсутствие должного внимания и психотерапевтической поддержки со стороны врача и медицинского персонала и др.;

- наличие частых или затяжных (терапевтически резистентных) депрессивных состояний в анамнезе или у ближайших родственников больного;

- особенности преморбидной личности (преобладание невротических, шизоидных, истерических черт);

- униполярные депрессии по сравнению с биполярными склонны к более затяжному течению;

- наличие органической стигматизации или тиреоидной дисфункции в анамнезе (т.е. органически или эндокринно неполноценная "почва");

- снижение физиологической толерантности (раннее возникновение побочных явлений);

- несоблюдение больным режима терапии (нежелание принимать помощь, боязнь побочных эффектов и развития лекарственной

* Примечание: В этом отношении интересна работа J. В. Greenhouse с соавт. (1987), который показал, что при применении адекватных доз имипрамина в течение 10 недель эффект наблюдается у 50% больных, а при применении в течение 17 недель - у 75%. Е. М. Quitkin с соавт. (1984) сообщил, что 25% респондеров в течение 4 недель применения 300 мг/сут имипрамина стали респондерами через 6 недель.

зависимости, отказ от лечения, связанный с особенностями личности или бредовыми мотивами и т.д.);

- генетически детерминированная невосприимчивость к той или иной группе антидепрессантов, связанная, например, с низкой или высокой метаболизирующей активностью цитохромов P450 (см.табл.1.6.3).

Среди отдельных клинических вариантов в современной зарубежной литературе наиболее известны своей невысокой курабельностью атипичные депрессии (Pies R., 1988 и др.), дистимии (невротические депрессии) (Akiskal H.S. с соавт., 1983 и др.), истероидные дисфории (Liebowitz M.R., Klein D.F., 1979 и др.) и двойные депрессии (Keller M.V. с соавт., 1983 и др.).

H.S. Akiskal (1981, 1985) предложил следующую структурно-динамическую типологию хронических (затяжных) депрессий:

1) затяжная резидуальная симптоматика после большого депрессивного эпизода (развивается, как правило, после 40 лет, длится от 2 до 5 лет, симптоматика близка к типичной депрессивной - заторможенность, чаще на идеаторном уровне, тоска, вегето-соматические расстройства, ангедония, тенденция к злоупотреблению лечением психотропными средствами; терапевтическая тактика заключается в интенсификации тимоаналептической терапии, проведении ЭСТ);

2) субаффективная дистимическая симптоматика или рано начавшаяся дистимия (преобладают однообразные гипотимические нарушения субаффективного уровня или лабильность настроения с полиморфной симптоматикой, часто встречается наследственная отягощенность расстройствами аффективного спектра; антидепрессанты почти всегда оказывают положительный, но неполный эффект и нередко провоцируют гипоманиакальные состояния);

3) характерологические депрессии (при постоянно несколько сниженном настроении наблюдаются эпизоды более отчетливых депрессивных состояний):

а) депрессии характерологического спектра (развиваются на фоне отчетливых истерических или социопатических нарушений личности и характеризуются постоянно сниженным настроением с оттенком дисфории; антидепрессанты, за исключением стимулирующего действия, практически неэффективны);

б) смешанные анксиозно-депрессивные состояния (на эпизоды первичной тревоги наслаивается депрессивная симптоматика, заболевание начинается в раннем, чаще пубертатном возрасте и характеризуется хроническим течением, приближающимся к типичному неврозу; среди антидепрессантов более эффективны кломипрамин и селективные ингибиторы пресинаптического захвата серотонина).

V. Voltera (1994) предлагает различать 8 особых клинических вариантов терапевтически резистентных депрессий:

- 1) развернутые депрессии с манифестацией в позднем возрасте и развитием некупирующейся резидуальной симптоматики;
- 2) субаффективная дистимия с ранним началом;
- 3) нарушения личности с депрессивной симптоматикой;
- 4) хронические депрессии, развивающиеся на фоне резидуальной органической симптоматики;
- 5) хронические депрессивно-бредовые состояния;
- 6) шизофренические депрессии (фармакогенные, акинетические, постпсихотические, зашторенные);
- 7) тревожные депрессии;
- 8) атипичные депрессии.

В отечественной психиатрии наиболее детальное исследование проблемы затяжных депрессий и терапевтической резистентности принадлежит Р.Я.Вовину и И.О.Аксеновой (1982, 1989). Они выделяют следующие синдромы затяжных эндогенных депрессий: меланхолический, тревожный, деперсонализационный, ипохондрический, obsessивный и анергический. Другими словами, практически все основные синдромальные варианты депрессий могут давать затяжное течение. Эти же исследователи дают обзор более редко встречающихся в клинике особых синдромальных вариантов, склонных к затяжному течению и встречающихся в описании старых авторов. Речь идет об эндореактивной дистимии Вайтбрехта, так называемых "депрессиях разгрузки", экзистенциальных депрессиях, депрессиях истощения Кильгольца и вегетативных депрессиях Лемке.

А.С. Тиганов и А.Л. Пчелина несколько иначе представляют феноменологическую систематику затяжных форм депрессий и описывают меланхолический, адинамический, дисфорический, анестетический, тревожный, коэнестетический или ипохондрический, а также галлюцинаторно-бредовой и кататонический варианты (т.е. полиморфные депрессивные синдромы сложной структуры) (Пчелина А.Л., 1979; Тиганов А.С., Пчелина А.Л., 1992). О.П. Вертоградова (1985) и Н.Ж. Moller с соавт. (1987) считают, что апатические депрессии также склонны к затягиванию. В последней работе из всего многообразия признаков было выделено всего три, оказывающих значимое неблагоприятное влияние на исход депрессии: наличие истерических черт, тяжесть депрессивной симптоматики и глубина апатического компонента.

Хорошо известно, что крайне торпидными к тимоаналептической терапии синдромами являются также анестетическая, ипохондрическая, obsessивно-фобическая, дистимическая и другие атипичные формы депрессий (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Громова В.В., 1976; Вертоградова О.П., 1980, 1985; Краснов В.Н., 1978, 1980; Нуллер Ю.Л., 1981, 1988 и др.). Проведенное недавно в нашей клинике исследование с анализом эффективности десяти наиболее распространенных антидепрессантов в целом подтвердило эти

данные и показало, что самыми резистентными являются циркулярные депрессии с преобладанием анестетической, обсессивно-фобической и сенесто-ипохондрической симптоматики (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1991). При них общая эффективность первого курса тимоаналептической терапии не поднимается выше 30-50%. Феноменология этих состояний и особенности их фармакотерапия подробно излагаются в главе 3.2 при описании синдромальных вариантов.

Не исключено, что резистентность этих депрессий обусловлена наличием коморбидных расстройств, которые также требуют особого терапевтического подхода. V.Voltera (1994) проанализировал 100 больных с терапевтической резистентностью и обнаружил коморбидные расстройства в 73 случаях (у 54 больных имелись тревожные расстройства, у 19 - обсессивно-компульсивные, у 13 - инволюционные, у 8 - ипохондрические и у 6 - бредовые), что было значительно чаще, чем в контрольной группе. Кроме того, у 51 больного наблюдались различные нарушения личности, в том числе невротические черты, в понимании R.M. Hirschfeld с соавт. (1986) - у 32 больных.

Как правило, становление терапевтической резистентности в случаях типичной эндогенной депрессии идет по следующему стереотипу. Острота состояния и наиболее напряженные аффекты тревоги или тоски, а также связанные с ними расстройства купируются достаточно быстро уже в первые месяцы антидепрессивной терапии. В последующем, однако, темп редукции депрессии замедляется и на первый план выступает более инертная симптоматика: апатия, анергия, анестетические явления, ипохондрические или обсессивно-фобические нарушения. Эти расстройства, несмотря на проводимую терапию, могут персистировать довольно длительное время. Состояние приобретает черты монотонности, ригидности, симптоматика становится крайне инертной, застывшей, мало поддается каким-либо влияниям извне. Больные ничем не интересуются, ничто не меняет их однообразного состояния, радостные события не находят никакого отклика. В некоторых случаях настроение приобретает дисфорический оттенок с постоянным недовольством, брюзжанием, раздражительностью. Дальнейшая динамика состояния идет в сторону обеднения симптоматики, стирания ее проявлений и все более заметного нарастания апато-абулических нарушений, которые иногда напоминают картину процессуального дефекта. У многих больных эти расстройства усугубляются явлениями госпитализма и патологической личностной фиксацией (Heimann H., 1974), а некоторые из них дают даже своеобразное "депрессивное развитие личности" (Weitbrecht H., 1967; Громова В.В., 1976).

В литературе существуют большие разногласия в определении понятия "терапевтическая резистентность" в отношении депрессий. Некоторые авторы ставят знак равенства между затяжной и резистентной депрессией и в качестве главного критерия выделяют

различные сроки ее существования (от 6 месяцев до 1 года) (Helmchen H., 1974; Lehman H., 1977 и др.), не ориентируясь на проводимую терапию. Другие под резистентностью понимают неэффективность в течение 3-6 недель курса терапии средними дозами трициклических антидепрессантов (Bernier P. с соавт., 1974; Ginestet D., 1975). Третьи к резистентным относят также часто рецидивирующие депрессии (более 3-4 раз в год) (Pichot P., 1973; Helmchen H., 1991). Четвертые пытаются давать многоуровневое определение с учетом длительности течения депрессии, продолжительности и числа курсов использованных антидепрессантов и проведенных стандартных методов повышения эффективности терапии (Fawcett J., Kravitz H.M., 1985; Joyce P.R., Paykel E.S., 1989 и др.).

В теоретическом плане, если исключить явления псевдорезистентности, депрессия может быть резистентной:

1) только к одному какому-либо препарату или к группе близких по химической структуре и основной направленности биохимического действия веществ;

2) к двум или более антидепрессантам различной химической структуры и действия;

3) к специальным средствам, повышающим эффективность антидепрессантов (литий, карбамазепин, триэтилонин, предшественники нейромедиаторов и т.д.);

4) к сочетанию двух антидепрессантов (политимоаналепсии);

5) к сочетанию антидепрессанта с нелекарственными методами терапии (плазмаферез, лазеротерапия, фототерапия, депривация сна, нормо- и гипобарическая гипоксия и др.);

6) к электросудорожной терапии (ЭСТ);

7) ко всем видам терапии.

Понятно, что уровень (выраженность) терапевтической резистентности и, следовательно, степень рефрактерности депрессии к проводимым мероприятиям нарастает в этом ряду. Каждый новый уровень (виток) резистентности требует определенного пересмотра терапевтической тактики с учетом характера и адекватности предшествующей терапии. Кроме того, чем выше этот уровень, тем меньше шансов на успех любого терапевтического воздействия и тем больше должна быть настороженность врача в отношении правильности диагноза.

Р.Я. Вовин и И.О. Аксенова (1982) предлагают считать депрессию терапевтически резистентной, если она, несмотря на достаточно активную, адекватную состоянию терапии антидепрессантами или их сочетанием с нейролептиками, продолжается более 1 года. Вместе с тем, не уточняется, что подразумевается под активной терапией (сколько курсов, какова их длительность). Кроме того, 12 месяцев - срок слишком большой даже для наступления спонтанной ремиссии и при ее отсутствии речь, по-видимому, может идти о каких-то особых, редко встречающихся вариантах депрессий с хроническим

течением. Типичные депрессии обычно реагируют на тимоаналептическую фармакотерапию в течение 6-8 недель. Поэтому, делая акцент на терапии, мы предлагаем следующее определение терапевтически резистентной депрессии.

Депрессия считается резистентной, если в течение двух последовательных курсов адекватной монотерапии фармакологически различными (по химической структуре и биохимическому действию) антидепрессантами (6-8 недель) отмечается отсутствие или недостаточность клинического эффекта. При оценке состояния по шкале Гамильтона (см. табл. 3.1.2) редукция симптоматики в этих случаях не превышает 50%. Под адекватностью терапии нужно понимать назначение антидепрессанта в соответствии с клиническими показаниями и особенностями спектра его психотропной, нейротропной и соматотропной активности, применение соответствующего диапазона доз с их наращиванием при неэффективности терапии за 2 недели до максимальных или с парентеральным введением (см. табл. 1.3) и соблюдением сроков длительности курса (не менее 3-4 недель). Этот срок в большинстве случаев достаточен, чтобы зарегистрировать наличие какой-либо положительной динамики, но для развития отчетливого терапевтического эффекта нередко приходится ждать до 6-8 недель. Поэтому менять препарат через 3-4 недели можно только тогда, когда редукция симптоматики полностью отсутствует или отмечается ее усиление. В случае неадекватной и недостаточно интенсивной антидепрессивной терапии речь может идти о псевдорезистентности. Предложенное определение в научном плане позволяет более четко стандартизировать группу рефрактерных к тимоаналептической терапии больных, а в практическом - предлагает врачу определенный план (последовательность) действий и обеспечивает непрерывность (преемственность) в лечении больного.

В.В.Громова (1976) предлагает различать три основных вида терапевтической резистентности депрессивных больных: 1) истинную, когда адекватная тимоаналептическая терапия не приносит желаемого результата; 2) ложную (псевдорезистентность), вызванную неадекватным применением антидепрессанта, и 3) относительную, связанную с особенностями реакции больного на препарат и выражающуюся либо в непереносимости адекватных доз антидепрессанта (развитием побочных явлений или парадоксальных реакций), либо нечувствительностью к какой-либо группе препаратов (например, к ингибиторам МАО или трициклическим антидепрессантам).

Р.Я.Вовин, И.О.Аксенова (1982, 1989) выделяют три уровня истинной резистентности:

1) резистентность, связанная с индивидуальными фармакокинетическими реакциями (абсорбцией, распределением, метаболизмом, элиминацией). Для ее преодоления необходимо перейти к парентеральному (внутримышечному или внутривенному капельному) введению антидепрессантов;

2) резистентность, связанная с формой течения собственно эндогенной депрессии, требует проведения специальных противорезистентных мероприятий;

3) резистентность, связанная с фиксацией психопатологических проявлений опосредованными личностными механизмами.

У таких больных длительную тимоаналептическую терапию (лучше серотонинергическими антидепрессантами) в комбинации с нормотимиками (соли лития, карбамазепин) нужно сочетать с интенсивной психотерапевтической коррекцией и социо-реабилитационными мероприятиями.

Помимо знания различных клинико-социальных факторов, которые способствуют формированию терапевтической резистентности у депрессивных больных и феноменологических характеристик ее наиболее типичных синдромальных вариантов, врачу нужно дифференцированно подходить к преодолению того или иного вида и уровня резистентности и знать последовательность проведения определенных противорезистентных мероприятий.

Можно предложить следующую примерную блок-схему терапии больного с затяжной эндогенной депрессией (см. рис. 3.5).

1) В качестве первого курса обычно применяют классический трициклический антидепрессант с широким профилем биохимического действия (например, amitriptilin - при тревожных депрессиях и имипрамин - при тоскливых).

2) Через 3-4 недели, в случае отсутствия динамики в состоянии больного, можно попробовать антидепрессант более избирательного действия, блокирующий преимущественно реаптейк норадреналина (дезипрамин, мапротилин, дибензепин и др.), серотонина (кломипрамин, флуоксетин, сертралин и др.) или дофамина (аминептин, бупропион), а также любой новый антидепрессант с атипичным механизмом действия.

При неэффективности следует уточнить диагностику и постараться выявить причины формирования резистентности, в том числе исключить явления псевдорезистентности, связанные, например, с индивидуальными фармакокинетическими особенностями. При этом нужно убедиться, что больной принимает препарат регулярно и в достаточных дозах. Необходимо также исключить ситуационные, реактивные, личностные факторы, затягивающие депрессию, и другие заболевания, включая шизофрению, токсикоманию, деменцию, эндокринные нарушения (например, гипотиреозидизм), метаболические нарушения, тяжелые соматические расстройства и взаимодействие с другими лекарственными препаратами. В случае отсутствия положительной информации резистентность следует расценить как относительную, связанную с формой течения собственно эндогенной депрессии.

Это позволяет перейти к третьему этапу терапии (т.е. собственно попыткам преодоления терапевтической резистентности), который

включает либо применение сочетанной терапии, либо одномоментной отмены, либо специальных противорезистентных мероприятий, либо монотерапию ингибиторами МАО (любой вариант на выбор).

3а) Сочетанная терапия

- Присоединение к применяемому антидепрессанту (лучше с серотонинергическим действием) или ингибитору МАО карбоната лития. Уже небольшие дозы лития (концентрация в крови 0,4-0,6 ммоль/л) в течение нескольких дней могут привести к улучшению в состоянии больного (Montigny С. с соавт., 1983; Heninger G.R. с соавт., 1983; Price L.H. с соавт., 1985; Pore H.G. с соавт., 1988; Katona С.L., 1988 и др.) Иногда к этому добавляют L-триптофан в дозе до 3 г в сутки ("Ньюкаслский" или "серотониновый" коктейль) (Levine S., 1986; Hall A.S. с соавт., 1987 и др.). Курс терапии обычно не превышает 4 недель. Проводить лечение комбинацией антидепрессантов с солями лития нужно осторожно, поскольку повышенные дозировки могут привести к развитию нейротоксических реакций (миоклонические мышечные подергивания, атаксия, агитация, спутанность), а при сочетании с L-триптофаном - к "серотониновому" неврологическому синдрому (см. главу 1.6) (Muly E.C. с соавт., 1993). Считается, что литий может менять рецепторную чувствительность постсинаптической мембраны и способствовать высвобождению серотонина, воздействуя на пресинаптические рецепторы (Price L.H. с соавт., 1990).

- Присоединение карбамазепина (финлепсин, тегретол) в дозе 400-2000 мг/сут, в течение 3-4 недель (Post R.M., 1988; Kahn D., 1990) или карбамазепина и лития (Kramlinger K.G., Post R.M., 1989).

- Присоединение к трициклическому антидепрессанту, ингибитору МАО или серотонинергическому антидепрессанту миансерина (леривон, миансан), блокатора альфа-2-пресинаптических адренорецепторов (Graham P.M., 1987; Clemmensen H. с соавт., 1988; Schmauss H. с соавт., 1988; Pinder R.M., 1991; Tanum L., 1993). Считается, что одновременное пресинаптическое и постсинаптическое воздействие усиливают норадренергическую и серотонинергическую нейротрансмиссию. Доза трициклического антидепрессанта обычно не превышает 150 мг/сут, а миансерина - 60-90 мг/сут. Среди ингибиторов МАО лучше использовать препараты обратимого действия (моклобемид, пиразидол, бефол) в дозах 300-400 мг/сут. Серотонинергические антидепрессанты применяют в стандартных дозах (например, флуоксетин - 20 мг/сут, сертралин - 100-150 мг/сут).

Для проведения любой комбинированной терапии (политимоаналепсии) лучше использовать антидепрессанты с коротким периодом полувыведения (см. табл. 1.3).

- Присоединение к трициклическому антидепрессанту (лучше но-радренергической направленности действия, например, дезипрамину) серотонинергического препарата (Delgado P.L. с соавт., 1988; Wielburg J.B. с соавт., 1989; Nelson J.C. с соавт., 1991; Seth R. с соавт., 1992). Такую комбинацию следует проводить с осторожностью, т.к. потенциально возможно увеличение токсических эффектов вследствие лекарственного взаимодействия (обе группы антидепрессантов метаболизируются преимущественно ферментной системой цитохромов P450IID6). Поэтому дозу трициклического антидепрессанта не следует повышать больше 150 мг/сут.

- Присоединение к трициклическому антидепрессанту необратимых ингибиторов MAO (ниаламид, транлципромин) (White K., Simpson G., 1984; Feighner J.P. с соавт., 1985; Schmauss M., Meller I., 1989; Helmchen H., 1991 и др.). Чтобы избежать тяжелых побочных эффектов такой терапии, нужно руководствоваться следующими правилами:

- строго соблюдать диету (исключить копчености, сыры, кофе, бобовые и другие тираминсодержащие продукты);

- исключить прием психостимулирующих и аноректических препаратов;

- присоединять ингибитор MAO к трициклическому антидепрессанту, а не наоборот, или начинать курс с их одновременного применения (в противном случае следует сделать двухнедельный перерыв);

- начинать терапию нужно с минимальных доз, постепенно их повышая, максимальные дозы не должны превышать половинной дозы препаратов при монотерапии;

- ингибитор MAO обычно назначают в 2 приема - утром и днем, трициклический антидепрессант - однократно на ночь;

- желательно избегать применения нейролептиков;

- комбинирование трицикликов и ингибиторов MAO редко эффективно после применения Ньюкаслского или серотонинового коктейля (см. выше).

Сочетанное применение с обратимыми ингибиторами MAO (пипразидол, моклобемид, бефол и др.) более безопасно и не требует тщательного соблюдения всех этих предосторожностей. Однако их эффективность у терапевтически резистентных больных несколько уступает необратимым ингибиторам MAO (ниаламид).

3б) Одномоментная отмена

Одномоментная отмена психотропных средств является достаточно мощным средством преодоления терапевтической резистентности и у половины больных приводит к резкому обрыву депрессивной симптоматики или инверсии фазы (Прохорова И.С., 1975 и др.). Этап "насыщения" составляет 10-14 дней и включает в себя наращивание

доз трициклических антидепрессантов с холинолитическим действием до максимально переносимых (появление побочных эффектов). Иногда к этому присоединяют нейролептики (как правило, трифлуоперазин в дозах до 60-80 мг/сут). Затем всю терапию резко отменяют (для усиления эффекта отмены иногда дополнительно назначают диуретики, обильное питье или капельницы с физиологическим раствором). Критическая редукция депрессивной симптоматики обычно наступает на 5-10-й день отмены. Для коррекции выраженных сомато-вегетативных расстройств назначают симптоматические средства или бензодиазепины (феназепам, тофизепам). В качестве терапии "прикрытия" для профилактики инверсии фазы у биполярных больных иногда с самого начала применяют соли лития, реже карбамазепин и вальпроат натрия, а у больных с органически неполноценной почкой - препараты нейрометаболического действия (пирацетам, фенибут, пиридитол).

Зв) Специальные противорезистентные мероприятия включают присоединение различных лекарственных средств, повышающих эффективность антидепрессантов, и применение немедикаментозных методов терапии.

К первой группе относятся следующие вещества:

- **триодтиронин** (25-50 мкг/сут, курс - 1 месяц), гормон щитовидной железы. Эффект обычно наступает в первые дни лечения (Вовин Р.Я., Аксенова И.О., 1982; Norman T.R. с соавт., 1988; Gupta S. с соавт., 1991; Joffe R., 1992 и др.). Препарат мешает связыванию антидепрессантов с белками крови и повышает их свободную фракцию в крови (Wilson C. с соавт., 1970 и др.). В процессе терапии у больных нередко развиваются тахикардия и повышение артериального давления в среднем на 10-30 мм. рт. ст. Возможно развитие явлений гипертиреозидизма (головные боли, гипергидроз, тремор, тахикардия, аритмия, боли в сердце и т.д.).

- **L-триптофан** (4-7 г/сут), предшественник серотонина, лучше применять в сочетании с никотинамидом (1-4 г/сут), который препятствует периферическому разрушению триптофана путем конкурентного ферментного ингибирования (Van Praag H., 1982; Вовин Р.Я., Аксенова И.О., 1982; Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988 и др.). Курс терапии составляет 3-4 недели. Побочные явления могут проявиться в виде сонливости, вялости, тошноты, атонии, мышечных подергиваний, тремора, нейротоксических реакций. При сочетании с ингибиторами МАО возможно развитие "серотонинового" неврологического синдрома (см. главу 1.6).

С этой же целью иногда применяют и другой предшественник серотонина - 5-окситриптофан (200-1000 мг/сут) (Van Praag H., 1982 и др.). Подробнее методика применения этих препаратов изложена в главе 2.3.2.

- **Метилфенидат** (меридил, центедрин и др.) относится к классу психостимуляторов и применяется в дозе 20-30 мг/сут утром и днем, а в вечернее время однократно назначают трициклический антидепрессант в средней дозе (Ayd F.J., 1985; Feighner J.P. с соавт., 1985 и др.). Эффект обычно наступает в первые дни терапии, курс составляет 2-3 недели. Метилфенидат повышает содержание трициклических в плазме крови (Glassman A., Perel I., 1973). Среди побочных явлений возможно повышение артериального давления и усиление психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики. Описано также усиление антидепрессивного эффекта флуоксетина другим психостимулятором - пемолином (Metz A., Shader R.I., 1991).

- **L-дофа**, предшественник дофамина (до 3,5-4 г/сут). Чаще используются комбинированные препараты - наком и мадопар (левода с периферическими ингибиторами ее разрушения). Эффект наступает в первые 3-4 дня терапии. Курс - около 1 месяца. Наилучшие результаты достигаются при длительных заторможенных депрессиях у биполярных больных с субклиническими признаками паркинсонизма (Murphy D. с соавт., 1973; Вовин Р.Я., Аксенова И.О., 1982; Мосолов С.Н. с соавт., 1993 и др.). Побочные явления: тошнота, рвота, головная боль, гипергидроз, снижение артериального давления, обострение психотической симптоматики, бессонница. Нежелательно сочетание L-дофа с ингибиторами МАО и пиридоксином (витамином В6).

В этих же целях иногда используются и другие дофаминстимулирующие средства - бромкриптин (парлодель), пирибедил, L-тирозин, перголид (Agnoli A. с соавт., 1978; Post R.M. с соавт., 1978; Waehrens J., Gerlach J., 1981; Mouret J. с соавт., 1987; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; Vouckoms A., Mangini L., 1993 и др.). Подробнее методика применения дофаминстимуляторов излагается в главе 2.3.2.

- **Резерпин** (5-15 мг внутримышечно 2-4 дня подряд) в сочетании с трициклическим антидепрессантом может привести к критическому выходу из депрессии (Hopkinson G., Kenny F., 1975; Вовин Р.Я., Аксенова И.О., 1982; Amsterdam J.D., Berwish N., 1987 и др.). Резерпин препятствует транспорту всех моноаминовых нейромедиаторов в депонирующие гранулы, и при блокаде реаптейка антидепрессантов резко усиливается выброс свободных нейромедиаторов в синаптическую щель. Побочные эффекты: снижение артериального давления, усиление тревоги и др.

- **Бета-блокаторы** - пропранолол (анаприлин, индерал, октадин) повышает чувствительность и количество бета-рецепторов. В дозе 40-120 мг/сут оказывает выраженный дополнительный анксиолитический эффект (Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; Shader R.I., 1994 и др.). В этих же целях при резистентных депрессиях с хорошим результатом применялся окспренолол (тразикор) в дозе 120 мг/сут (Gaspar M. с соавт., 1980).

- **Альфа-адреноблокаторы** - пирроксан в дозах 60-90 мг/сут - повышает эффективность трициклических антидепрессантов и уменьшает выраженность симпатикотонии (Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988). Длительность курса составляет около 2 недель, эффект наступает быстро, в течение нескольких часов. Лучшие результаты достигаются у больных с анергической депрессией. Возможно понижение артериального давления.

- **Иммуномодуляторы** - левамизол (декарис), тактивин, тималин и др. Левамизол применяется по 150 мг/сут 2-3 дня подряд с последующим 4-5 - дневным перерывом (Мосолов С.Н., Зайцев С.Г., 1982). Эффект наступает не ранее 1-2 месяцев лечения. Возможно развитие лейкопении и агранулоцитоза. Тактивин вводится подкожно по 1 мл (100 мкг) в сутки на фоне продолжающейся антидепрессивной терапии. Эффект обычно развивается в течение первой недели терапии. Препарат обладает собственным слабым стимулирующим действием (Краснов В.Н. с соавт., 1992).

- **Альфа-токоферол (витамин Е)** - естественный мембранный антиоксидант, применяют по 600-800 мг/сут в виде 50% -ного масляного раствора (по 200 мг 3-4 раза в день) в течение 3-4 недель. Первые признаки улучшения состояния у респондеров развиваются уже через 3-4 недели терапии. Максимальный эффект наступает через 3-4 недели (Климшина О.А. с соавт., 1992 и др.). Побочных явлений не отмечено. Считается, что альфа-токоферол нормализует процессы перекисного окисления липидов, которые ответственны за функциональную активность нейрональных мембран.

Ко второй группе (немедикаментозные методы) относятся:

- депривация сна (полная и частичная),
- фототерапия (лечение ярким белым светом),
- плазмаферез,
- нормо- и гипобарическая гипоксия,
- лазеротерапия,
- рефлексотерапия,
- разгрузочно-диетическая терапия (РДТ) и др.

Подробное изложение этих методов не является задачей настоящей работы.

3г) Курс монотерапии ингибиторами МАО

3-4-недельный курс монотерапии обратимыми или необратимыми ингибиторами МАО (особенно если речь идет об атипичной депрессии). Методика применения ингибиторов МАО детально изложена в главе 2.2.

В случае неэффективности одного или двух методов третьего этапа терапии следует переходить к четвертому этапу.

4) После 1-2-недельной отмены терапии провести полноценный курс монолатеральной или билатеральной ЭСТ (8-12 процедур через день с развернутым судорожным синдромом (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1989).

Считается, что ЭСТ изменяет чувствительность рецепторов постсинаптической мембраны и поэтому, в случае необходимости, после курса можно применить еще один антидепрессант (лучше не использовавшийся ранее) (Shapira A. с соавт., 1988 и др.).

При неэффективности этого курса можно думать о наличии у данного больного абсолютной резистентности (Heimann H., 1974). Необходимо еще раз уточнить диагностику, провести тщательные дополнительные параклинические исследования с целью исключения органической или соматической патологии. В терапевтическом плане следует проводить более длительные курсы новой тимоаналептической или политимоаналептической терапии, а также не использованные ранее специальные противорезистентные мероприятия.

Каждый этап длится в среднем 3-4 недели, поэтому при тяжелых депрессиях, во избежание их затягивания и суицидальных попыток, к проведению ЭСТ (4-й этап) в соответствии со схемой можно приступить уже через 2-3 месяца терапии.

В заключение следует подчеркнуть, что четкого, клинически и биологически верифицированного понятия терапевтической резистентности при депрессиях до сих пор не существует. Это определяется крайним многообразием факторов, ее формирующих. В 50% случаев резистентным депрессиям сопутствует скрытая соматическая патология (Hall R.C. с соавт., 1981), большую роль в их развитии играют психологические и личностные механизмы. Поэтому одни биологические способы преодоления терапевтической резистентности без комплексного воздействия на соматическую сферу, необходимой модификации социально-психологической ситуации и интенсивной психотерапевтической коррекции вряд ли могут быть полностью эффективными и привести к становлению устойчивой ремиссии.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ШИЗОАФФЕКТИВНОМ ПСИХОЗЕ И ШИЗОФРЕНИИ

Основным классом психотропных средств, применяемых при шизоаффективном психозе и шизофрении, являются нейролептики или антипсихотики. Вместе с тем депрессивная симптоматика очень часто встречается у этих больных, что дает основание и для широкого применения антидепрессантов - в основном в виде необходимой добавки к нейролептической терапии.

Проблема взаимосвязи депрессии и шизофрении (первичности или вторичности этих расстройств, их синдромального и нозологического соотношения) издавна была предметом оживленной дискуссии в психиатрии. Особое внимание этому вопросу уделяли Е.Крепелин (1912) и Е.Блеулер (1927). При этом исследования проводились в двух основных направлениях: 1) сочетание депрессии с продуктивной (позитивной) симптоматикой и 2) сочетание депрессии с дефицитарной (негативной) симптоматикой. Итогом работ по первому направлению было выделение особых промежуточных между МДП и шизофренией форм заболевания типа циркулярной шизофрении (Крепелин Е., 1912) или шизоаффективного психоза (Касапин J., 1933). По второму направлению жаркие споры идут до сих пор, и применение нейролептиков лишь внесло дополнительные сложности, поскольку вызываемые ими некоторые экстрапирамидные побочные эффекты феноменологически также напоминают депрессию (акинезия, аспонтанность, брадипсихизм, эмоциональная блокада или индифферентность и т.д.).

Наиболее поразительным фактом большинства эпидемиологических исследований является единодушно и устойчиво отмечаемая частота депрессивных нарушений у больных шизофренией и склонность их к затяжному течению (Шаманина В.М. с соавт., 1970; Шамонова Л.М., Либерман Ю.И., 1971; Паничева Е.В., 1975; Knights A., Hirsch S.R., 1980; Пчелина А.Л., 1980; Johnson D.A.W., 1981;

Martin R.L. с соавт., 1985; Becker R.E., 1988; Leff J., 1990 и др.). Приводимые цифры варьируют от 25% до 60%. Депрессия может наблюдаться в течение любого этапа развития шизофрении и при любой ее форме (Наджаров Р.А., 1969, 1972, 1983; Смулевич А.Б. с соавт., 1970; Strian F. с соавт., 1981; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Морозова В.П., 1983; Seeman M.V., Me Gee H., 1982; House A. с соавт., 1987 и др.), в том числе в раннем инициальном периоде (Шаманина В.М., 1966; Морозов В.М., 1969; Цуцукловская М.Я. с соавт., 1982 и др.), т.е. еще до начала проведения активной фармакотерапии. По данным Johnson D.A.W. (1981), очерченные депрессии отмечаются у 20% больных шизофренией в доманифестном периоде, более чем у 30% больных - в структуре острого приступа и у 25% больных - в период стабильной ремиссии и проведения амбулаторной "поддерживающей" терапии.

Развитие депрессивной симптоматики существенно ухудшает социальный прогноз больных шизофренией и прогноз течения заболевания в целом. В частности, наблюдаются более высокая частота обострений, более затяжное течение приступов и высокий (около 10%) риск совершения суицида (Mc Glashan T.H., Carpenter W.T., 1976; Roy A., 1982; Leff J., 1990 и др).

Механизм возникновения депрессии при шизофрении остается неясным. Одни исследователи считают, что антипсихотическая терапия, редуцируя цветущую продуктивную симптоматику, как бы очищает, "отфильтровывает", высвобождает лежащую под ней эндогенную депрессию (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974, 1976; Knights A., Hirsch S.R., 1981 и др.), другие, напротив, думают, что сама нейрорепсия играет важную роль в их развитии (Смулевич А.Б., 1961; Невзорова Т.А., 1963; Авруцкий Г.Я., 1968; Van Putten T. с соавт., 1978, 1987; Prosser E.S. с соавт., 1987; Barnes T.R.E., 1994 и др.), третьи не исключают участия реактивно-личностных механизмов (реакция особой предрасположенной личности на наличие тяжелого хронического заболевания) (Mc Glashan T.H., Carpenter W.T., 1976; Mackinnon B.L., 1977; Roy A., 1982; Bartels S.J., Drake R.E., 1988 и др.), четвертые видят причину в наследственно-генетической связи с аффективными расстройствами (Вартанян М.Е., 1970; Hirsch S.R., 1982; Roy A. с соавт., 1983 и др.). И, наконец, депрессия может быть вторичной и вызвана различными соматическими заболеваниями, органическими и медикаментозными факторами, включая злоупотребление алкоголем. Эти расстройства встречаются более чем у 50% амбулаторных больных шизофренией (Bartels S.J., Drake R.E., 1988) и у 20% больных являются основным провоцирующим фактором развития депрессии или психотического обострения. В этой связи авторы предлагают дифференцировать три группы депрессивных расстройств в рамках шизофрении.

1. Вторичная депрессия, связанная с органическими факторами:
 а) фармакогенные побочные эффекты (акинезия и акатизия),
 б) злоупотребление алкоголем и другими токсикоманическими веществами,
 в) другие органические причины (соматогенные, токсические, травматические и т.д.).

2. Депрессия, связанная с развитием острого психотического эпизода:
 а) депрессия, присущая острому психозу,
 б) шизоаффективное расстройство.

3. Депрессии, развивающиеся вне психотического эпизода (приступа):

- а) продромальные депрессии,
- б) негативная шизофрения,
- в) острая дисфория,
- г) вторичный депрессивный синдром,
- д) хроническая деморализация.

К этому, по-видимому, следует добавить возможность развития психогенных депрессий и депрессивных состояний вследствие явлений длительного госпитализма (Shader R.T., 1994). Несомненно, что все эти категории имеют различное диагностическое содержание, однако, схема демонстрирует реальную сложность дифференциации депрессивных состояний у больных шизофренией.

Основной проблемой при этом является дифференциация с негативными процессуальными расстройствами, которые со времени Е.Блейлера включают в себя такие феноменологически сходные состояния, как недостаточность инициативы, падение энергетического потенциала, апато-абулические нарушения, эмоциональное или аффективное уплощение, аутизм, бедность ассоциативного мышления и речевой продукции, ощущение пустоты в голове. В последние годы появились достаточно чувствительные шкалы (SANS, PANSS, SEDS, PSE и др.), способные дифференцировать эти феномены и отличать их от нейролептической экстрапирамидной акинетической симптоматики (House A. с соавт., 1987; Kay S.R. с соавт., 1987; Prosser E.S. с соавт., 1987; Kibel D.A. с соавт., 1993; Barnes T.R.E. с соавт., 1989; Liddle P.F. с соавт., 1993 и др.). Негативные феномены коррелируют больше с "вегетативными" депрессивными чертами, включая моторную заторможенность, чем с когнитивными чертами, такими как пониженное настроение и суицидальные мысли (Prosser E.S. с соавт., 1987), а депрессия по сравнению с негативным симптомокомплексом больше коррелирует со слуховыми галлюцинациями (Barnes T.R.E. с соавт., 1989). По-видимому, присутствие депрессии отражает определенную остроту состояния.

Эти исследования привели к развитию гипотезы о существовании двух биологических типов шизофрении - позитивной (тип I) и негативной (тип II) (Strauss J.S. с соавт., 1974; Andreasen N., 1979;

Crow T., 1980). Т. Crow (1980) предположил, что первый тип шизофрении связан с развитием гиперчувствительности (увеличением плотности) постсинаптических дофаминовых рецепторов, что определяет эффективность дофаминблокирующих нейролептиков. Второй (негативный) тип шизофрении, по-видимому, вызван гибелью нервных клеток (преимущественно во фронтальной области коры) и, отчасти, повышением чувствительности С2-серотониновых постсинаптических рецепторов (Meltzer H.Y., 1992).

Большой прогресс был также достигнут в области фармакологической коррекции считавшихся ранее необратимыми негативных расстройств. Это связано с разработкой нового поколения атипичных нейролептиков, блокирующих одновременно D2-дофаминовые и С2-серотониновые рецепторы и практически не вызывающих экстрапирамидных побочных явлений (рисперидон, ремоксиприд, клозапин, оланзапин, раклоприд, сертиндол и др.). Эти препараты обнаружили эффективность не только в отношении редукции продуктивной (позитивной) симптоматики, но и негативных нарушений (Kane J. с соавт., 1988; Meltzer H.Y., 1989; Lewander T. с соавт., 1990; Claus A. с соавт., 1992; Moller H.J., 1993; Chouinard G. с соавт., 1993 и др.).

Способность атипичных нейролептиков положительно влиять на негативную симптоматику некоторые исследователи связывают с нарушением у этих больных центральных серотонинергических механизмов (Meltzer H.Y., 1989; Johnstone E.C., 1991; Csernansky J.G., 1994 и др.). Считается, что серотонинергическая система оказывает модулирующее влияние на дофаминергическую систему (Iversen L.L., 1985; Meltzer H.Y., 1992 и др.). Учитывая заинтересованность в биологических механизмах развития "негативной шизофрении" С2-серотониновых рецепторов, были сделаны попытки сочетанного применения антагонистов С2-серотониновых рецепторов ципрогептадина (Silver H. с соавт., 1989), ритансерина (Gelders Y с соавт., 1986) и миансерина (Mizuki Y. с соавт., 1990) с типичными дофаминблокирующими нейролептиками (галоперидол) и получены обнадеживающие результаты в плане уменьшения выраженности негативной симптоматики. Ритансерин и миансерин (леривон, миансан), как известно, являются хорошо верифицированными антидепрессантами (см. главу 2.1.1). Определенная положительная динамика негативных проявлений наблюдалась также при применении флувоксамина (феварин) (Silver H., Nassar A., 1992) и альпразолама (ксанакс, кассадан), бензодиазепинового транквилизатора триазоловой структуры с отчетливыми тимоаналептическими свойствами (Csernansky J.G. с соавт., 1988). Поэтому нельзя исключить и более глубокого, чем просто устранение сопутствующей депрессии, патогенетического влияния некоторых антидепрессантов на дефицитарные (негативные) расстройства у больных шизофренией.

В наиболее оформленном виде депрессивный синдром наблюдается при шизоаффективном психозе или в соответствии с отечественной классификацией А.В.Снежневского (1969) в рамках рекуррентной (периодической) шизофрении (главным образом, при депрессивно-параноидной и циркулярной формах).

Со времени разделения Крепелином эндогенных психозов на две основные нозологические единицы - прогрессивное "раннее слабоумие" и непроцессуальный МДП - дифференциальная диагностика расстройств, сочетающих в своем течении симптоматику, характерную одновременно для обоих заболеваний, и не сопровождающихся развитием характерных дефицитарных проявлений, представляла большую сложность и неизменно являлась предметом острой дискуссии в теоретическом плане.

Дихотомическое деление, по-видимому, отражало терапевтическую беспомощность своего времени. В связи с успехами психофармакотерапии старые споры между Kraepelin E. (1913) и Schneider K. (1959), с одной стороны, и Bonhoeffer K. (1910) и Hoche E.A. (1912), с другой, в известной мере, разрешаются победой последних. Новые эпидемиологические исследования (Huber G. с соавт., 1977; Bleuler M., 1978; Ciompi L., 1980 и др.) обнаружили, что, с одной стороны, прогноз шизофрении улучшился и граница между прогрессивным и фазным типами течения сместилась в сторону фаз, а, с другой стороны, участились случаи малокурабельных и практически безремиссионных фазнопротекающих психозов.

Клиническое многообразие эндогенных психозов и многочисленные мультидисциплинарные исследования убеждают в существовании континуума форм как в поперечном (синдромальный полиморфизм), так и в продольном сечениях, причем не только в отношении диахронической феноменологии (синдромкиннеза), но и самого типа течения. Другими словами, острые эндогенные психозы могут не только затягиваться, останавливаясь на одной из стадий развития приступа в понимании K.Сонгад (1959) и Т.Ф.Пападопулоса (1975) (например, депрессивно-бредовой дереализации и деперсонализации) и переходя в более прогрессивные формы течения шизофрении, но и в самом течении заболевания могут наблюдаться различные этапы со сменой параноидной и циркулярной симптоматики, т.е. появлением, например, типичных депрессивных эпизодов между приступами параноидной структуры. Подобные случаи достаточно часто описывались еще в допсихофармакологическую эру (Mauz P., 1930; Guiglieni Y., 1952; Angelidis K., 1953; Schneider K., 1959; Juel-Nielsen N., Stromgren E., 1963 и др.).

J.Anst (1966) описал три возможных варианта сближения течения МДП и шизофрении: 1) переход циркулярного психоза в шизофрению, 2) дистимическую шизофрению - течение приступами смешанной симптоматики и 3) переход кататонической формы шизофрении

в циркулярную. Однако главный удар по устойчивости "динамического стереотипа развития" эндогенных психозов был нанесен явлением лекарственного патоморфоза. Практически ушли в прошлое такие основополагающие понятия дихотомии, как одностороннее движение шизофрении к слабоумию, аутизм, конечное дефектное состояние. Многие симптомы, которые расценивались как необратимые (дефицитарные), оказались подверженными терапевтическому воздействию (Kranz H., 1965; Schmitt W., 1967; Petrilowitsch N., 1968; Battegay R., Gehring A., 1968; Stromgren E., 1982; Klosterkotter G., 1988 и др.).

Длительные катамнестические наблюдения убедительно показали, что, с одной стороны, диагноз шизофрении перестал быть синонимом фатального исхода в слабоумие, т.е. в популяции стали преобладать одноприступные формы и формы с благоприятным течением, а, с другой стороны, возросло значение фактора фазности в течении шизофрении и многие виды психических расстройств, по выражению С.Г.Жислина (1965), перешли на циркулярный уровень. Это привело к увеличению частоты обострений аффективной и аффективно-бредовой структуры в рамках шизофрении и особенно разнообразных депрессивных и депрессивно-параноидных состояний в связи с общим депримирующим действием нейролептиков (Жислин С.Г., 1963; Petrilowitsch N., 1968; Смулевич А.Б. с соавт., 1970, 1971; Левинсон А.Я., Румянцева Г.М., 1971; Авруцкий Г.Я., 1976; Купча Б.А., Либерман Ю.И., 1976; Gross G., Huber G., 1978; Rzewuska M., Angst J., 1982; Marneros A., 1983; Семке В.Я., 1988 и многие другие). G. Huber с соавт. (1980) выделил 12 основных типов течения шизофрении и 159 вариантов смены синдромов, L. Ciompi (1980) - 8 типов течения. Эти и многие другие авторы считают, что индивидуальный и терапевтический прогноз течения заболевания практически невозможен, т.к., помимо особенностей симптоматики, он больше зависит от демографических, социально-психологических, личностных, ре-активных и многих других факторов.

Основным предметом острой полемики перманентно является большая группа промежуточных между МДП и шизофренией психозов со смешанной ("шизоаффективной") феноменологией. В зависимости от клинических воззрений одни авторы отстаивают континуальную модель с непрерывностью и многообразием переходных форм или интерференций психозов; вторые выделяют их в особую группу и под различными названиями фактически признают существование третьего эндогенного психоза; третьи, абсолютизируя правило иерархии уровней психики Ясперса и ранговые симптоматические критерии К.Шнейдера, рассматривают их в рамках благоприятных форм шизофрении; четвертые, наоборот, без достаточных оснований доказывают примат аффективного и относят их к атипичным вариантам МДП. Многочисленные мультидисциплинарные исследования

с попытками доказательств на различных уровнях (клиническом, фармакотерапевтическом, генетическом, биохимическом и др.) нозологической самостоятельности шизоаффективного психоза выявили весьма противоречивые результаты и не привели к единому мнению среди ученых. Подробный обзор всех этих работ был дан нами ранее (Мосолов С.Н., 1992).

Широкое распространение получили различные операциональные диагностические критерии шизоаффективного психоза, учитывающие, главным образом, статус больного, т.е. набор симптомов, которые по отдельности могут встречаться либо при МДП, либо при шизофрении. Современные классификации DSM-IV и МКБ-10 рассматривают шизоаффективный психоз как отдельную от шизофренической диагностическую категорию в рубрике "Шизофрения и другие бредовые или психотические расстройства".

В МКБ-10 приводятся следующие диагностические критерии.

F 25 Шизоаффективные расстройства

Это эпизодические (приступообразные) расстройства, при которых выражены как аффективные, так и шизофренические симптомы, чаще, одновременно, по крайней мере в течение нескольких дней. Их отношение к типичным расстройствам настроения (F 30 - F 39) и к шизофреническим расстройствам (F 20 - F 24) не уточнено. Для таких расстройств введена отдельная категория, так как они встречаются слишком часто, чтобы их игнорировать. Другие состояния, при которых аффективные симптомы накладываются или являются частью предшествующего шизофренического расстройства, или сосуществуют, перемежаются с другими хроническими бредовыми расстройствами, классифицируются в рубриках F 20 - F 29. Не соответствующие аффекту бредовые расстройства или галлюцинации при аффективных расстройствах (F 30.2, F 31.2, F 31.5, F 32.3 или F 33.3) сами по себе не оправдывают диагноза шизоаффективного расстройства.

Диагноз шизоаффективного расстройства может быть поставлен только в том случае, если выражены как шизофренические, так и аффективные симптомы, одновременно или последовательно в течение нескольких дней, но время одного и того же приступа, и приступ вследствие этого не отвечает критериям ни шизофрении, ни депрессивного эпизода. Термин не должен применяться в случаях, где шизофренические симптомы выражены в одних приступах, а аффективные - в других. Довольно часто, например, больные шизофренией обнаруживают депрессивные симптомы как следствие психотического эпизода (см. постшизофреническая депрессия F 20.4). Некоторые больные страдают рекуррентными шизоаффективными приступами, которые могут быть либо маниакального, либо депрессивного типа, или носить смешанный характер. У некоторых больных бывают один или два шизоаффективных приступа, которые перемежаются типичными приступами мании или депрессии. В первом случае диагноз шизоаффективного расстройства был бы правильным. Во втором появление редких шизоаффективных эпизодов не снимает диагноз биполярного аффективного расстройства или рекуррентного депрессивного расстройства, если в остальном клиническая картина достаточно типична.

F 25.1 Шизоаффективный психоз депрессивного типа

Расстройство, при котором в течение болезни выражены как шизофренические, так и депрессивные симптомы. Депрессивное настроение обычно сопровождается

некоторыми депрессивными чертами или расстройством поведения: заторможенностью, бессонницей, утратой энергии, потерей веса или аппетита, снижением обычных интересов, нарушением концентрации внимания, чувством вины, безысходности, суицидальными мыслями. В то же время или в рамках этого же приступа имеются другие более типичные для шизофрении симптомы, например, больной утверждает, что его мысли узнают или их прерывают, посторонние силы пытаются его контролировать. Он может утверждать, что за ним шпионят или плетут заговор против него. Он слышит голоса, которые не только его осуждают или обвиняют, но говорят, что его хотят убить, или обсуждают его поведение между собой. Шизоаффективные эпизоды депрессивного типа обычно менее яркие и тревожащие, чем при маниакальном типе, но они имеют тенденцию к более длительному течению и менее благоприятному прогнозу. Хотя большинство больных полностью выздоравливают, у некоторых в конечном счете развивается шизофренический дефект.

Для постановки диагноза должна быть выражена депрессия с наличием хотя бы двух характерных депрессивных симптомов или сопутствующих нарушений поведения, указанных для депрессивных эпизодов (F 32). В рамках того же эпизода должны отчетливо присутствовать хотя бы один или предпочтительней, два типичных шизофренических симптома (см. F 20, диагностические указания а)-г)).

Эта категория должна быть использована при наличии одного шизоаффективного эпизода депрессивного типа или для рекуррентного расстройства, при котором большинство эпизодов шизоаффективные, депрессивного типа.

Включаются:

- шизоаффективный психоз, депрессивный тип;
- шизофреноформный психоз, депрессивный тип.

DSM-IV дает следующие критерии для диагностики шизоаффективного психоза.

295.70 Шизоаффективное расстройство

А. Период непрерывного течения заболевания, в котором наблюдается одновременное сочетание критериев биполярного депрессивного эпизода или маниакального или смешанного эпизода с симптомами критерия А при шизофрении (неконгруэнтные аффекту бред, галлюцинации, нарушения мышления, нелепое или кататоническое поведение, негативные симптомы).

Примечание: биполярный депрессивный эпизод обязательно должен включать критерий А1: подавленное настроение.

Б. Наличие в этот же период заболевания в течение 2 недель бреда или галлюцинаций при отсутствии выраженных аффективных симптомов.

В. Продолжительность симптомов, отвечающих критериям расстройств настроения, составляет существенную часть в остром и резидуальном периодах заболевания.

Г. Расстройство не является следствием прямого физиологического воздействия вещества (например, наркотика, лекарственного средства) или общего медицинского состояния.

Уточняется:

Биполярный тип, если в течении заболевания наблюдался маниакальный или смешанный эпизод (или маниакальный или смешанный эпизод и большой депрессивный эпизод).

Депрессивный тип, если наблюдаются только большие депрессивные эпизоды.

Операциональные диагностические критерии, несмотря на их очевидную методическую пользу, неоднократно в отечественной психиатрии справедливо критиковались за эклектичность и терминологический полисемантизм (Семичов С.Б., 1984; Наджаров Р.Я. с соавт., 1985). Кроме того, такой подход, с одной стороны, не всегда предусматривает и качественное своеобразие клинической картины и, с другой, всего стереотипа развития, что неизбежно ведет к потере (редукции) всей полноты информации о больном. Чрезмерно широкое и, как показывает сделанный нами ранее обзор (Мосолов С.Н., 1992), в конечном итоге малопродуктивное распространение операционального редукционизма, увеличение чисто стохастической диагностики в ущерб структурно-диагностическому анализу качества клинической картины заболевания привели к получению по самым разнообразным параметрам большого числа "промежуточных" между двумя нозологическими единицами результатов, что может быть связано с искусственным расширением границ шизоаффективного психоза за счет включения больных атипичными формами МДП и приступообразной шизофренией.

Современный уровень знаний пока не позволяет однозначно решить проблему шизоаффективного психоза с нозологических позиций. Нужно лишь отметить важное гносеологическое и терапевтическое значение выделения шизоаффективного психоза как отдельной диагностической категории. При рассмотрении на психопатологическом уровне проблема выделения шизоаффективного психоза или континуума переходных форм в спектре эндогенных психозов во многом является методологической и должна решаться диалектически. Диагностика здесь не носит альтернативного характера, а имеющиеся группировки, по выражению К. Jaspers (1913), "фактически привязаны к клиническим типам", четкие границы между которыми в реальности отсутствуют. "Любому проявлению психической болезни", указывал А.В.Снежневский (1983), "свойственно исключительное многообразие, и не только индивидуальное, но и групповое, не только в статике, но и в динамике. В течении психических болезней возможны самые разнообразные, отнюдь не предусмотренные нозологическими канонами, видоизменения их проявлений".

На индивидуальном уровне особенности клиники и течения заболевания определяются неповторимой констелляцией как известных (например, тип высшей нервной деятельности, наследственные задатки, личностные характеристики, пол, возраст, физиологическое состояние организма, влияние различных средовых факторов и др.), так и не известных еще факторов, т.е. является следствием сложного взаимодействия перекрывающихся биологических предрасположенностей и социально-психологических стрессовых условий. Именно поэтому для создания адекватной и прогностически надежной

диагностической модели эндогенных психозов более плодотворным по сравнению с традиционным типологическим (категориальным) подходом на современном этапе может оказаться многофакторный подход с выявлением иерархических взаимоотношений между отдельными факторами, определяющими место того или иного случая в спектре эндогенных психозов.

В ситуации инфляции возможностей типологического подхода тем более важным представляется подчеркнуть сохраняющуюся ценность ряда краеугольных представлений классической психопатологии эндогенных психозов. Несмотря на существенное смещение под влиянием лекарственного патоморфоза границы между прогрессивным и фазным типами течения в сторону фаз, принципиальное значение различий между фазой и процессом, на которое в свое время указывал К.Ясперс, остается неизменным. Основными критериями фазового течения по-прежнему служат полярные аффективные нарушения и ритмический характер их возникновения, т.е. потенциальная возможность окончания фазы или обратимость симптоматики.

Важнейшей характеристикой, которая во многом определяет прогноз течения и терапию заболевания, также является разделение на моно- и биполярные формы. Если первым свойственно затягивание с монотонным персистированием на редуцированном уровне стереотипных, малоподвижных, мономорфных структур, то последние нередко приобретают континуальное или быстроциклическое течение, иногда со строгой периодичностью, которая у некоторых больных доходит до суточного ритма с развитием частых незавершенных инверсий, альтернирующих смешанных аффективных состояний и крайнего феноменологического полиморфизма.

В отличие от первого варианта, структурно-диахроническому анализу клиники и роли фактора циркулярности в формировании неблагоприятно текущих форм шизоаффективного психоза уделялось существенно меньше внимания. Более того, альтернативным классификациям эндогенных психозов, в которых придавалось первостепенное значение явлениям биполярности (Leonhard K., 1957) и "динамической нестабильности" (Janzarik W., 1959) и которые хорошо объясняли феноменологическое многообразие приступов и течения шизоаффективного психоза, пока не нашлось достойного места в современных диагностических системах. Между тем многочисленные терапевтические инверсии фаз, вызванные неоправданно широким применением трициклических антидепрессантов, одномоментных отмен психотропных средств, электросудорожной терапии (ЭСТ), а также неумелым использованием нейролептиков с бимодальным действием привели к появлению большого числа больных с крайне неустойчивыми, постоянно ундулирующими по типу "качелей" клиническими картинами от простых циркулярных колебаний или смешанных аффективных состояний до сложных

психопатологических структур с биполярным мерцанием аффективно-бредовой, кататано-гебефренной, психопато-неврозоподобной симптоматики или даже просто колебаний уровня идеомоторной активности, которые феноменологически далеки от циркулярных, но по сути являются фазовыми эквивалентами.

В этом отношении различные варианты фазнопротекающих эндогенных психозов не могут рассматриваться как самостоятельные типологические единицы и скорее представляют собой континуум порогов многофакторных предрасположенностей, в котором наименьший порог имеют циклотимные, а наивысший - шизоаффективные нарушения. Такое синкретическое понимание в целом соответствует концепции нозологического полиморфизма А.Д. Давиденкова и делает оправданным попытку применения тимоаналептиков при шизоаффективном психозе и различных депрессивных, депрессивно-бредовых, депрессивно-галлюцинаторных, депрессивно-кататонических, неврозоподобных и других сложных синдромах в рамках шизофрении.

Клинические описания шизоаффективного психоза с преобладанием депрессивных расстройств и различных форм рекуррентной шизофрении с доминированием депрессивной симптоматики (депрессивно-параноидная и циркулярная шизофрения) неоднократно приводились в современной литературе и детально изучены отечественными психиатрами (Кербиков О.В., 1949; Фаворина В.Н., 1959; Зелева М.С., 1964; Зальцман Г.И., 1967; Пападопулос Т.Ф., 1967, 1975; Шаманина В.М., 1968; Левинсон А.Я., 1968, 1976; Ануфриев А.К., 1969; Наджаров Р.А., 1969, 1983; Снежневский А.В., 1970; Румянцева Г.М., 1971; Улезко А.В., 1971; Ерышев О.Ф., 1974; Гамкрелидзе Ш.А., 1980 и др.), что делает излишним их подробное изложение в настоящей работе. Остановимся более детально на особенностях терапии этих состояний и возможностях использования антидепрессантов.

Терапевтическая тактика при купировании **острых приступов депрессивно-параноидной структуры**, клинико-психопатологическое описание которых кратко приведено в главе 3.2, должна быть направлена на достижение в максимально короткий срок обрыва приступа. Базовым классом психотропных средств при этом являются нейролептики, оказывающие глобальное или общее антипсихотическое воздействие. Их адекватное применение обычно купирует психоз у большинства больных рекуррентной шизофренией. Вместе с тем во многих случаях редукции острой психотической симптоматики оказывается недостаточно для достижения обрыва приступа. Купирование растерянности, страха, тревоги, острой галлюцинаторно-бредовой, кататонической симптоматики и автоматизмов как бы очищает депрессию и способствует выходу на первый план депрессивного аффекта и связанных с ним тревожно-бредовых переживаний, идей греховности, вины, наказания, осуждения, отрицательного

значения. Дальнейшая монотерапия нейролептиками, особенно препаратами с седативными свойствами, приводит к затягиванию приступа в целом. Больные по-прежнему замечают пренебрежительное отношение к ним со стороны окружающих, жалуются, что особым поведением, отдельными предметами, знаками, специальными условными словами в передачах радиовещания и телевидения им намекают на грехи, вину перед сослуживцами или государством и неотвратимом наказании. Бредовые расстройства постепенно стереотипизируются, теряется их калейдоскопичность, подвижность, характерная бредовая импровизация. Бред восприятия утрачивает свою яркость, чувственность, становится менее диффузным, экстенсивным и, как правило, приобретает фабулу с негативным (депрессивным) содержанием. Бредовые интерпретации повторяются, становятся однообразными, но не подвергаются последующей идеаторной разработке. При дальнейшем применении нейролептиков тревожный аффект все больше сменяется апатическим, и на фоне анергии вновь могут усиливаться параноидные переживания (персекуторный бред и психические автоматизмы). Однако, в тематике бреда можно уловить оттенок греховности, вины и "справедливого" преследования, имеющего конечной целью наказание больного. При этом какой-либо значительной разработки бредовой фабулы обычно не происходит. Больные остаются пассивными, высказывают идеи самоуничтожения, покорно подчиняются своему "жизненному жребью", судьбе, никогда не пытаются активно защищаться от преследователей. Такую неблагоприятную трансформацию острых приступов рекуррентной и приступообразной шизофрении, прежде всего приступов депрессивно-параноидной (шизоаффективной) структуры, удастся предотвратить лишь своевременным присоединением антидепрессантов. Именно поэтому большое значение у этих больных имеет соблюдение принципа динамичности терапии, т.е. быстрой коррекции терапевтической тактики при изменении картины заболевания. При этом важно не пропустить развития депрессии и вовремя назначить адекватную тимоаналептическую терапию.

При наиболее типичных депрессивно-параноидных приступах с ярким тревожно-депрессивным аффектом и доминированием конгруэнтных ему галлюцинаторно-бредовых или парафренных переживаний сразу следует проводить интенсивную политимонейролепсию, т.е. одновременное применение антибредовых нейролептиков пиперазиновой (трифлуоперазин, перфеназин, пипотиазин, флуфеназин) и реже бутирофеноновой (галоперидол, пимозид) структуры вместе с антидепрессантами, обладающими мощным тимоаналептическим и седативным действием (амитриптилин, кломипрамин). Нейролептики обычно назначают внутримышечно, а антидепрессанты внутривенно капельно. Дозы последних в течение 5-10 дней доводятся до максимальных (150-200 мг/сут). В последующем при

снятии остроты состояния переходят к пероральному приему препаратов в дозе 300-400 мг/сут. Неплохой эффект у таких больных оказывает применение тримипрамина (сюрмонтил, герфонал) в дозах до 300 мг/сут и амоксапина (азендин, моксадил, демолокс) в дозах 400-600 мг/сут, обладающих не только тимоаналептическим, но и определенным антипсихотическим действием вследствие своих дофаминблокирующих свойств (см. табл. 1.1.2). Наличие резко выраженных тревоги, страха, растерянности, психомоторной ажитации, иллюзорно-фантастических или онейроидных переживаний требует усиления прежде всего антипсихотического и седативного воздействия и применения таких нейролептиков, как левомепромазин (тизерцин), хлорпротиксен, хлорпромазин (аминазин), клозапин (лепонекс, азалептин, алемоксан), а также галоперидол и трифлуоперадол (триседил). Хороший эффект оказывают ряд новых нейролептических средств - сультоприд (барнетил, топрал), локсапин (локсапак), клопиксол-акуфаза. Вместе с тем длительного применения седативных нейролептиков, особенно аминазина, следует избегать из-за их сильного депрессогенного эффекта и возможной фиксации депрессивной симптоматики.

Одновременное воздействие на аффективный (депрессивный) и бредовой (параноидный) компоненты статуса позволяет добиться быстрого и глубокого эффекта при шизоаффективном психозе и особенно при приступах депрессивно-параноидной структуры. При этом роль антидепрессантов тем выше, чем интенсивнее тревожно-депрессивный аффект, чем больше связь с ним параноидных и парафренических переживаний. Кроме того, тимоаналептическая терапия у ряда больных может препятствовать развитию так называемой постпсихотической депрессии.

При затягивании приступа, несмотря на интенсивную политимо-нейролепсию, необходимо применение одной или серии одномоментных отмен или ЭСТ. Следует помнить, что депрессивно-параноидные больные склонны к диссимуляции, а депрессивная симптоматика чаще обнаруживается в субъективных переживаниях больных (на идеаторном уровне) и может быть скрыта от врача. Преждевременная выписка таких больных при отсутствии адекватной тимоаналептической терапии или назначение стимулирующих антидепрессантов чревато обострением параноидной симптоматики и совершением суицида.

Способность нейролептиков редуцировать практически любую продуктивную (позитивную) симптоматику при шизофрении за исключением депрессии нередко приводит к формированию своеобразных депрессивных, депрессивно-бредовых и других шизоаффективных синдромов (Авруцкий Г.Я., 1976).

Близкая к изложенной выше депрессивная трансформация состояния встречается при онейроидной кататонии, когда после быстрого

купирования онейроидных, иллюзорно-бредовых явлений, интерметаморфоза и наиболее напряженных аффектов тревоги и растерянности редуция приступа вдруг останавливается на этапах фантастической или аффективно-бредовой дереализации и деперсонализации и на первый план начинают выступать неразвернутые депрессивно-параноидная, депрессивно-кататоническая или депрессивно-парафреническая симптоматика, которая затягивается и в некоторых случаях, несмотря на интенсивную нейролептическую терапию, переходит в подострое и даже хроническое течение (Авруцкий Г.Я., 1962). Присоединение тимоаналептиков в этих случаях также помогает купированию психоза. При этом по мере редукции аффекта постепенно уменьшается выраженность бредовых расстройств. Происходит своеобразное "разрыхление" бредового компонента с редукцией, в первую очередь, мегаломанического бреда, в том числе бреда Котара (чаще всего это переживания гибели мира, надвигающейся мировой катастрофы, войны вследствие ошибок, грехов или отрицательного влияния больного), затем исчезают связанные с идеями вины и самообвинения персекуторный бред и психические автоматизмы, в дальнейшем редуцируется галлюцинаторная и кататоническая симптоматика. При персистировании симптоматики следует рассмотреть вопрос о проведении ЭСТ.

Лечение депрессивных и депрессивно-бредовых приступов в рамках циркулярной шизофрении в целом проводят по тем же принципам с учетом преобладающей продуктивной симптоматики. Чтобы не вызвать обострения галлюцинаторно-бредовых явлений, желательно выбирать антидепрессанты без выраженных стимулирующих свойств (см. рис. 1.4.1): амитриптилин, тримипрамин (сюрмонтил, герфонал), доксепин (синэксван, апонал), мапротилин (лудиомил), кломипрамин (анафранил, гидифен), пиразидол. При небольшой выраженности депрессии - азафен, миансерин (леривон, миансан), тразодон (триттико, дезерил) и др. Хотя роль тимоаналептической терапии у таких больных весьма значительна, без сочетания с нейролептическими средствами она имеет ограниченное значение. Поэтому успех лечения во многом зависит от правильного баланса между этими компонентами фармакотерапии. Общими правилами являющегося ограничение длительного применения седативных нейролептиков с целью избежать углубления депрессии и профилактика инверсии фазы. Для этого стараются не применять без необходимости мощные тимоаналептики и метод одномоментных отмен, а также присоединяют к терапии препараты нормотимического действия (соли лития, карбамазепин и др.). Нормотимические средства можно применять также и при других формах рекуррентной шизофрении с частыми обострениями и при шизоаффективном психозе с биполярной структурой приступов.

При лечении больных параноидной формой шизофрении роль антидепрессантов значительно меньше. В основном они

применяются при отчетливо приступообразном течении заболевания. Некоторые исследователи (Нуллер Ю.Л., 1973; Ерышев О.Ф., 1974; Марьенко Б.С., 1975; Moller H., Zerssen D., 1982 и др.) считают, что депрессивная и особенно апато-адинамическая симптоматика при параноидной шизофрении встречается достаточно часто. Г.Б.Нанейшвили (1985) выделяет в рамках этой формы четыре типа депрессии:

- 1) параноидную с преобладанием идей самообвинения, вины;
- 2) апато-адинамическую;
- 3) сенесто-ипохондрическую;
- 4) деперсонализационную.

Наиболее часто депрессивные состояния при параноидной шизофрении встречаются на инициальном этапе (в доманифестном периоде) развития заболевания. Обнаруживаемая депрессия, характеризующаяся вялостью, аутистической отгороженностью, эмоциональной "холодностью", неуверенностью в себе, "редукцией энергетического потенциала" и т.п., нередко расценивается как пубертатный шуб, что ведет к назначению массивной нейролептической терапии, еще более углубляющей депрессивное состояние. Более углубленное исследование позволяет установить, что имеет место явное снижение настроения, часто с типичной циркадно-витальной симптоматикой или психической анестезией, идеаторной и моторной заторможенностью, ангедонией. Адекватный курс терапии стимулирующим антидепрессантом (имипрамин, дезипрамин и др.) приводит к быстрой редукции депрессии.

Более часто, однако с меньшей эффективностью, антидепрессанты у больных параноидной шизофренией применяются при долечивании затяжных приступов с депрессивной трансформацией синдрома, что обнаруживается обычно при длительном шаблонном применении нейролептиков. При этом острое параноидное состояние постепенно сменяется своеобразной депрессивно-параноидной симптоматикой. Идея преследования и слуховые псевдогаллюцинации приобретают оттенок справедливости, обвинения, вины; нигилистический бред Котара переходит в стойкое депрессивно-параноидальное состояние с интерпретативными ипохондрическими идеями; страх и злобно-напряженный аффект с негативизмом и диссимуляцией смягчаются и уступают место тревоге, угрюмости, пессимистическим оценкам, апатии с анестетическими чертами. В этих условиях ослабление седативного и усиление стимулирующего влияния нейролептиков (непрерывность антипсихотического воздействия у таких больных лучше всего обеспечивается пролонгированными формами препаратов), а также подключение седативных антидепрессантов (амитриптилин, тримипрамин, амоксапин, доксефин) для коррекции аффективных нарушений может оказать положительный эффект. Курс тимоаналептической терапии должен быть, по-видимому, ограничен

4-6 неделями, т.к. при более длительном применении возрастает вероятность эксацербации параноидной симптоматики.

На более поздних этапах развития параноидной шизофрении с отчетливой дефицитарной симптоматикой и в процессе длительной терапии инцизивными нейролептиками (т.е. с мощным общим антипсихотическим действием) формируются крайне резистентные к терапии состояния сложного генеза, которые характеризуются замкнутостью, снижением инициативы, безразличием к окружающему, значительным сужением круга интересов, бедностью речевой продукции, аспонтанностью, резкой ограниченностью эмоциональных реакций, почти полной безучастностью к происходящему вокруг. Попытки "расшевелить" больного встречают активное сопротивление и иногда приводят к дисфорическим реакциям. На этом фоне периодически может возникать редуцированная галлюцинаторно-бредовая симптоматика, окрашенная в депрессивные тона. Внимательная беседа с больным позволяет выявить более характерные депрессивные переживания, прежде всего анестетические, и типичную суточную динамику с уменьшением заторможенности и вялости в вечерние часы. Осторожное применение антидепрессантов также иногда приводит к отчетливому положительному результату, что подтверждает наличие депрессии у этих больных, аггравирующих негативные и паркинсонические расстройства.

В рамках "ядерной" (злокачественной) шизофрении в силу ее полиморфизма и дезорганизованности симптоматики депрессивные нарушения встречаются значительно чаще, хотя общий терапевтический прогноз, в том числе и тимоаналептической терапии, существенно хуже, чем при остальных формах течения шизофрении. Наиболее часто депрессивные симптомы наблюдаются при малопродуктивном варианте с преобладанием негативных расстройств, а также при кататоно-гебефренном и так называемом "шизоаффективном" или полиморфном варианте, который характеризуется беспорядочными колебаниями, хаотическим мерцанием аффективной, галлюцинаторно-бредовой и кататоно-гебефренной симптоматики (Ежков А.А., 1971; Соболев Е.С., 1976, 1979).

Депрессия возникает чаще всего на фоне нейролепсии вследствие длительного применения высоких доз мощных инцизивных нейролептиков (трифлуоперадол, тиопроперазин, клозапин, пипотиазин, флуфеназин), и ее довольно сложно распознать на фоне субступорозных или ступорозных расстройств и апато-абулической дефицитарной симптоматики. Депрессивные переживания характеризуются крайней рудиментарностью, матовостью, частой сменой аффективной модальности, нередко дисфорическим оттенком. При этом у одних больных преобладают монотонные апато-анергические и анестетические нарушения с периодическим усилением кататонических проявлений, а у других - крайняя неустойчивость аффекта с

ослаблением и усилением различных депрессивных симптомов, появлением тоскливых или тревожных переживаний, внезапно сменяющихся смехом, плачем или гневливыми реакциями. За фасадом кататонно-гебефренных нарушений нередко можно выявить галлюцинаторно-бредовые расстройства с оттенком обвинения, виновности или самоуничижения. В первом случае к нейролептической терапии добавляют антидепрессанты стимулирующего действия (имипрамин, ингибиторы МАО, дезипрамин и др.), во втором случае - препараты с седативным компонентом действия (амитриптилин, тримипрамин, амоксапин, доксефин, досулепин) и нормотимические средства (соли лития или карбамазепин). У многих больных такая тактика уже в течение нескольких недель приводит к положительному результату. Уменьшается выраженность так называемых "негативных" расстройств, аномально-абулической и анестетической симптоматики, аутизма, заторможенности мышления и ступорозных нарушений. В других случаях наступает определенная стабилизация состояния, упрощается клиническая структура, утрачивается полиморфизм симптоматики, ослабляется выраженность и аффективная насыщенность галлюцинаторно-бредовой симптоматики. Это позволяет наладить более адекватную схему терапии, в которой нейролептики могут проявить более глубокое воздействие на всю процессуальную симптоматику в целом. Вместе с тем роль тимоаналептической терапии при непрерывнотекущих формах шизофрении не стоит переоценивать, устойчивых результатов с ее помощью добиться трудно. Прогноз ее эффективности у этих больных остается весьма неопределенным, и изменить спонтанные тенденции течения процесса с ее помощью вряд ли возможно.

Суущественно большее значение применение антидепрессантов, по-видимому, имеет при **малопрогредивентных (вялотекущих) формах течения шизофрении**, отграничение которой от феноменологически близких пограничных расстройств (невротических, тревожных, аффективных, личностных) весьма затруднительно, и поэтому выделение ее в виде особой диагностической категории многими исследователями не считается целесообразным.

Основными клиническими признаками этой формы шизофрении являются относительная бедность и малая выраженность продуктивной симптоматики (в основном она не превосходит невротический уровень) при медленном темпе прогредивентного течения в смысле нарастания дефицитарной (негативной) симптоматики, несмотря на типичное начало в юношеском возрасте. Особенно выделяются неврозоподобный, психопатоподобный и простой варианты (Наджаров Р.А., 1972; Смулевич А.Б. с соавт., 1980 и др.). В современных классификациях (МКБ-10 и DSM-IV) наиболее очерченными диагностическими категориями, которые в отечественной психиатрии обычно рассматриваются в рамках малопрогредивентной шизофрении,

являются простая форма Крепелина и так называемое шизотипическое расстройство.

В нашем отделе детальное исследование клиники и терапии **простой формы шизофрении** было предпринято А.И.Ниссом (1972, 1976), который показал, что многие виды психопатологических расстройств при этой форме (астеническая, обсессивно-фобическая, ипохондрическая, дисморфоманическая, деперсонализационная, психастеноподобная, апатическая симптоматика, а также такие "негативные" проявления, как апато-абулические, аутистические и снижение психоэнергетического уровня) положительно коррелируют с основными депрессивными симптомами (пониженное настроение и самооценка, моторная и идеаторная заторможенность, психическая анестезия) и достаточно хорошо реагируют на тимоаналептическую терапию.

Терапевтическая тактика при простой форме шизофрении заключается в выверенном, сбалансированном применении адекватного подобранных нейролептиков и антидепрессантов. При преобладании астенической, апато-анергической, апато-абулической и аутистической симптоматики стимулирующие антидепрессанты (имипрамин, дезипрамин, ингибиторы МАО, серотонинергические препараты) необходимо сочетать с дезингибирующими нейролептиками - сульпиридом (эглонил, догматил), карпипрамином (празинил, дефектон), метофеназином (френолон), пимозидом (ОРАП), флуфеназином (модитен-депо), флушпириленом (НМАП), а среди новых нейролептиков - рисперидоном.

Основными терапевтическими ошибками у этих больных являются длительное применение "больших" и особенно седативных нейролептиков, а также неправильно подобранные дозы препаратов - слишком низкие для антидепрессантов и слишком высокие для нейролептиков. Хорошо известно, что при использовании небольших доз тимоаналептический эффект трициклических антидепрессантов у большинства больных не развивается, а при применении высоких доз биполярных (бифазных) нейролептиков обнаруживаются антипсихотический и седативный эффекты. Дозы антидепрессанта должны наращиваться в более медленном, чем обычно, темпе и постепенно доходить до максимально переносимых. При возникновении побочных эффектов следует немного выждать и попытаться применить более дробный прием препарата и еще более медленный темп наращивания дозировок. У некоторых больных хороший эффект оказывает парентеральное и особенно внутривенное капельное введение антидепрессантов. При появлении в клинической картине более грубых нарушений мышления, неразвернутых галлюцинаторно-бредовых расстройств в виде окликов, отдельных идей отношения, малых психических автоматизмов Клерамбо следует увеличить дозу принимаемого нейролептика или временно назначить трифлуоперазин

(трифтазин, стелазин), перфеназин (этаперазин), метеразин или галоперидол. Нельзя пропустить экстацербации тлеющего процесса, нередко "прикрытого" длительной предшествующей нейролепсией.

Разнообразные неврозоподобные синдромы, развивающиеся в рамках малопрогрессирующей шизофрении, особенно обсессивно-фобические, тревожно-невротические с паническими атаками, дисморфофобические, деперсонализационные и сенесто-ипохондрические, обычно крайне торпидны к любой терапии и требуют терпеливого подбора терапии антидепрессантами (лучше кломипрамин, имипрамин, миансерин, мапротилин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) в сочетании с малыми или антибредовыми нейролептиками (трифлуоперазин, тиоридазин, метофеназин, алимемазин, перициазин, пимозид) и транквилизаторами (феназепам, лоразепам, альпразолам, клоназепам).

В целом методика применения антидепрессантов при этих состояниях соответствует таковой при обсессивно-компульсивном, паническом и фобическом расстройствах в рамках тревожных и невротических нарушений (см. главу 3.7) или при депрессиях с навязчивостями, ипохондрической или анестетической симптоматикой (см. главу 3.2). Лучшие результаты дает парентеральное и особенно внутривенное капельное введение препаратов. Например, при тревожно-фобических нарушениях с соматизированной (панической) и ипохондрической симптоматикой - комбинация кломипрамина (анафранил, гидифен) или имипрамина (мелипрамин), клоназепама (антелепсин, ривотрил) или альпразолама (ксанакс, кассапан) и алимемазина (терален) или метофеназина (френолон). При навязчивостях, обсессивно-компульсивном синдроме и нарушениях влечений (особенно пищевого инстинкта) неплохой эффект наблюдается при применении кломипрамина или серотонинергических антидепрессантов (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин) с пимозидом (ОРАП) или небольшими дозами галоперидола. При других тревожно-фобических, деперсонализационных и сенесто-ипохондрических расстройствах можно попробовать применить кломипрамин, мапротилин (лудиомил), тримипрамин (сюрмонтит, герфонал), миансерин (леривон, миансан), амоксапин (демолокс, моксадил, азендин) в сочетании с перициазинем (неулептил), алимемазином (терален) и лоразепамом (ативан, мерлит) или феназепамом. Дозы препаратов подбираются постепенно под контролем психопатологического состояния больного и развития побочных явлений. Тимоаналептическая терапия обычно проводится в течение нескольких месяцев.

Крайнюю трудность для терапии представляют полиморфные состояния, состоящие из всего набора постоянно ундулирующих и меняющихся нарушений малопрогрессирующей шизофрении. Это чаще всего непрерывное мерцание, "раскачивание" сложных симптомокомплексов с сочетанием негативных, психопатоподобных,

неврозоподобных, рудиментарных параноидных, кататонно-гебефренных расстройств и атипичных неразвернутых аффективных проявлений субдепрессивной, депрессивной или смешанной структуры. Такая неустойчивость может продолжаться довольно длительно, что значительно нарушает социальную адаптацию больных и требует частого наблюдения за их состоянием и постоянного варьирования препаратами. Назначение солей лития или карбамазепина (финлепсин, тегретол) в ряде случаев приводит к большей устойчивости состояния и упрощению клинической картины. Это в свою очередь позволяет наладить адекватную терапию антидепрессантами (обычно это препараты с седативным или сбалансированным действием), а также подобрать оптимальные дозы и выдержать более длительный срок терапевтической экспозиции.

В целом лечение больных малопрогрессирующей шизофренией является творческой задачей, выполнение которой требует от врача максимально тонкого анализа психопатологического состояния больного с отграничением депрессивной симптоматики от феноменологически близких негативных, тревожных и деперсонализационных расстройств, адекватного выбора антидепрессанта, нейролептика и других вспомогательных фармакологических средств, кропотливого подбора эффективной дозы, тщательного наблюдения за динамикой состояния и проведения дифференцированной психотерапевтической коррекции. Только такой комплексный подход обеспечивает у большинства этих терапевтически сложных больных положительный результат.

Отдельно следует рассмотреть вопрос о часто обсуждаемых в последнее время в литературе так называемых **постпсихотических или постшизофренических депрессиях**, которые в МКБ-10 выделены в особую диагностическую категорию. При этом приводятся следующие критерии.

F 20.4 Постшизофреническая депрессия

Депрессивный эпизод, который может быть продолжительным и возникает как последствие шизофрении. Некоторые шизофренические симптомы должны сохраняться, но они уже не доминируют в клинической картине. Эти сохраняющиеся шизофренические симптомы могут быть позитивными или негативными, хотя последние встречаются чаще. Пока не установлено и в целом не является существенным для диагноза были ли депрессивные симптомы лишь приоткрыты в результате разрешения более ранних психотических симптомов или это новая симптоматика, присущи ли они шизофрении или являются психологической реакцией на нее. Такие состояния недостаточно глубоки, чтобы отвечать критериям тяжелого депрессивного эпизода (F 32.2 и 32.3). Часто невозможно решить какие симптомы связаны с депрессией, а какие с нейролептической терапией, либо с нарушенными побуждениями и уплощенным аффектом при шизофрении. Такие депрессивные состояния связаны с повышенным суицидальным риском.

Диагноз устанавливается только в случаях, если

а) у больного определяются общие критерии шизофрении (F 20) в течение 12 предыдущих месяцев;

б) некоторые шизофренические симптомы продолжают присутствовать;

в) депрессивные симптомы являются ведущими в клинической картине и отвечают критериям депрессивного эпизода (F 32) и присутствовали по крайней мере в течение 2-х недель.

Если у больного больше не отмечается шизофреническая симптоматика, то должен быть диагностирован депрессивный эпизод (F 32). Если же шизофреническая симптоматика остается яркой и выраженной, следует сохранить диагноз соответствующего шизофренического подтипа (F 20.0, F 20.1, F 20.2 или F 20.3).

Американская классификация DSM-IV для постпсихотической депрессии при шизофрении приводит лишь экспериментальные (исследовательские) диагностические критерии. Их основным положением является возможность развития большого депрессивного эпизода в период резидуальной фазы шизофрении, т.е. при отчетливой негативной симптоматике и периодических резко выраженных обострениях продуктивных расстройств. Наиболее часто депрессия развивается сразу после редукции острых психотических нарушений приступа, но ее начало может быть и несколько отставленным по времени.

Развернутая постпсихотическая депрессия за время заболевания развивается примерно у 25% больных шизофренией (Mc Glashan T.H., Carpenter W.T., 1976; DSM-IV, 1994) и встречается примерно в равной степени у обоих полов. Эти больные характеризуются более высокой частотой обострений и более частыми регоспитализациями, а также повышенной суицидоопасностью. К факторам риска развития постпсихотической депрессии относятся высокая частота приступов психотической структуры, постепенное развитие приступов, активная нейролептическая терапия в приступе, отсутствие должной социальной поддержки (Mc Glashan T.H., Carpenter W.T., 1976; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; DSM-IV, 1994).

Постпсихотические депрессии обычно описываются в виде затягивания выхода из острого приступа шизофрении и рассматриваются как сложные резидуально-фармакогенно-личностные образования, крайне торпидные к терапии (Смулевич А.Б. с соавт., 1970; Шаманина с соавт., 1970; Stern M.J. с соавт., 1972; Концевой В.А., 1974; Авруцкий Г.Я., 1974, 1976; Fadda S., Muller C., 1975; Kayton, 1976; Mc Glashan T.Y., Carpenter W.T., 1976; Copleud E., Depue R.A., 1978; Sirtis S.G. с соавт., 1981; Johnson D.A.W., 1981; Carr V.J., 1983; Becker R.E. с соавт., 1985 и др.). Большой разброс в частоте этих состояний в различных исследованиях (5-70%) отражает крайний терминологический полисемантизм и разнообразие подходов авторов. Детальное исследование постприступных депрессий с тщательным анализом литературы не так давно было предпринято О.В. Гусевой (1986, 1989).

В целом исследователи сходятся во мнении, что большинство постпсихотических депрессий редуцируется в течение 0,5-1,5 лет после острого эпизода. Описания более длительных депрессий встречаются достаточно редко. По косвенным подсчетам можно предположить, что их число не превышает 8% всех острых приступов шизофрении (Moller H.J., Zerssen D., 1981; Siris S.G. с соавт., 1981; Вовин П.Я., Аксенова И.О., 1982; Mandel M.R. с соавт., 1982; Coryell W. с соавт., 1984). Так, по данным В.М.Шаманиной с соавт. (1970) депрессии длительностью более 5 лет наблюдались в 6,3% эпизодов, а свыше 10 лет - в 1,4%. Нужно отметить, что почти все работы посвящены суммарному изучению постпсихотических депрессий при острых приступах шизофрении и только в некоторых из них анализ дается, исходя из начальной синдромальной характеристики эпизода.

Среди основных клинических особенностей постпсихотических депрессий неоднократно отмечались их монотонность, крайняя инертность, потеря яркости переживаний, преобладание деперсонализационных, апатических и адинамических расстройств. Многие авторы подчеркивают отрицательную роль нейролепсии в формировании затяжных депрессивных "хвостов" (Смулевич А.Б., 1961; Невзорова Т.А., 1963; Helmchen H., Hippus H., 1967; Petrilowitsch N., 1968; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1976; Cornu F., 1980; Mandel M.R. с соавт., 1982 и др.). При этом описываются, как правило, 2 варианта нейролептических депрессий. При применении седативных нейролептиков и особенно хлорпромазина (аминазин) развиваются заторможенные, вялоапатические, матовые однообразные депрессии, а при применении "инцизивных" (антипсихотических) нейролептиков - так называемые "гипервитальные" или эндогенноморфные депрессии с выраженным витальным оттенком тоски, деперсонализацией, иногда с тревогой и элементами бредовой настроенности. Для первого варианта более характерна акинето-ригидная, паркинсоноподобная симптоматика, а для второго - акатизия и тасикинезия.

Последние исследования показывают, что нейролептические депрессии могут развиваться без отчетливой сопутствующей паркинсонической (экстрапирамидной) симптоматики, т.е. при ее крайне незначительной выраженности (например, в виде повышенного назопалпебрального рефлекса) или даже при ее латентном протекании (паркинсонизм обнаруживается лишь при проведении дополнительных параклинических тестов, в том числе полисомнографических исследований) (Van Putten T., Marder S.R., 1987; Mouret J. с соавт., 1987; Мосолов С.Н. с соавт., 1993 и др.). По некоторым данным такие акинетические депрессии развиваются у 50% больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию (Van Putten T., May P.R.A., 1978).

Ввиду длительности и малой изменчивости постпсихотических депрессий предметом споров всегда также является вопрос о соотношении

резидуальной симптоматики и дефицитарных личностных изменений, а также их процессуальной специфичности (Burger-Prinz H., 1961; Жариков Н.М. с соавт., 1966; Helmchen H., Hippinus H., 1967; Petrilowitsch N., 1968; Мазаева Н.А., 1969; Смулевич А.Б. с соавт., 1979; Moller H.J., Zerssen D., 1981; Коцюбинский А.П., 1984 и др.).

Большинство исследователей проявляет по поводу постпсихотических депрессий терапевтический нигилизм и подчеркивает незначительную эффективность трициклических антидепрессантов, которые могут привести к замедлению выхода из психоза (Kraemer M.S. с соавт., 1989), хотя именно они (в основном имипрамин и дезипрамин) применяются у подавляющего большинства таких больных и в некоторых случаях с очевидным положительным результатом (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Siris S.G. с соавт., 1983 и др.). Основной проблемой при их применении, помимо недостаточной эффективности, является возможность обострения продуктивной психотической симптоматики. Ряд авторов считает необходимым также применение антипаркинсонических средств (орфенадрин) (Johnson D.A.W., 1981 и др.) или солей лития (Van Kammen D.R. с соавт., 1980).

Обзор литературных данных показывает, что в настоящее время не существует какой-либо надежной специфической терапии постпсихотических депрессий. Такие больные нуждаются в кропотливом подборе комбинированной терапии, т.е. сочетании антидепрессантов, корректоров, дезингибирующих нейролептиков и адекватных методов психотерапии. Поэтому важнейшее значение имеет также профилактика развития постпсихотических депрессий: раннее выявление депрессивных симптомов, минимальные сроки применения депрессогенных нейролептиков и т.д. По некоторым данным, новое поколение нейролептиков, воздействующих сразу на дофаминовые и серотониновые рецепторы (рисперидон, ремоксиприд, флуперлантин, оланзапин и др.), практически не вызывает развития нейролептических депрессий (Meltzer H.V. с соавт., 1989; Lewander T. с соавт., 1990; Chouinard G. с соавт., 1993 и др.).

Наши собственные исследования показали, что постпсихотические депрессии склонны к затяжному течению и чаще развиваются у шизоидных личностей с сенситивными или эпилептоидными чертами. У большинства больных уже в инициальном периоде заболевания отмечаются аффективные нарушения в виде стертых субдепрессий, иногда сочетающихся с неврозоподобной симптоматикой. Манифестный приступ, как правило, аффективно-бредовой структуры приходится на зрелый возраст (от 20 до 42 лет). Число перенесенных приступов не превышает 5 и в большинстве случаев составляет 2-3 очерченных эпизода. Психопатологическая структура приступа может быть различной, но у подавляющего числа больных она характеризуется разной степени выраженности острой параноидной или шизоаффективной симптоматикой, которая обычно достигает

уровня аффективно-бредовой и иллюзорно-бредовой дереализации и деперсонализации в соответствии с представлениями Т.Ф.Пападопулоса (1975). Реже развивается развернутая парафреническая или онейроидная симптоматика с преобладанием психических автоматизмов.

Уже в первых приступах у многих больных можно отметить относительно медленный темп редукции симптоматики с появлением депрессивного "хвоста". В последующих эпизодах интенсивная нейролептическая терапия приводит к быстрому отсечению лишь наиболее напряженных аффектов - тревоги, страха, растерянности, идеомоторного возбуждения, а затем и к практически полной редукции чувственного бреда. На первый план постепенно выступает депрессивная симптоматика. При упорядочении поведения и появлении критики к бредовым переживаниям, а иногда и гипертрофированной критики с аггравацией тяжести своего заболевания, нарастают заторможенность, вялость, подавленность, безынициативность, снижение интереса к окружающему, постепенно исчезают типичные для меланхолического синдрома циркадно-витальные проявления. Больные предъявляют жалобы на чувство собственной измененности, отсутствие интересов, эмоций, активности. Это состояние постепенно может перестать быть тягостным для больного, чем объясняется пассивное отношение к своему заболеванию. Большую часть времени больные проводят в постели, избегают общения с окружающими, не принимают участия в трудовых реабилитационных процессах, боятся выписки. Применение трициклических антидепрессантов или ингибиторов МАО в адекватных терапевтических дозах обычно оказывает удовлетворительный, но крайне неустойчивый, кратковременный эффект. Ремиссия "дозревает" крайне постепенно. У некоторых больных развиваются более затяжные состояния. Депрессивная симптоматика на этом уровне фиксируется, застывает и приобретает монотонный апато-анергический характер с преобладанием заторможенности и аспонтанности по типу *Antriebsdepression* (Weitbrecht H.J., 1967). В таком виде описанная клиническая картина напоминает процессуальный дефект или так называемые "гипотимические ремиссии" (Жариков Н.М. с соавт., 1966 и др.).

Однако, при внимательном изучении у этих больных можно отметить определенные кратковременные периоды мерцания выраженности депрессивной симптоматики в виде усиления подавленности, заторможенности, особенно в утренние часы, появления витальных ощущений тоски, элементов бредового настроения или внезапных суицидальных тенденций. У некоторых из них на фоне указанной депрессивной симптоматики при тщательном расспросе обнаруживаются отчетливые дистимические периоды, сопровождающиеся аффективной неустойчивостью с усилением возбудимости, раздражительности, впечатлительности, непереносимости бытовых стрессов.

т.е. неспособностью к быстрому угасанию аффекта. Ранее подобные расстройства также описывались как косвенная негативная симптоматика или проявление "энергетической недостаточности" (Janzazik W., 1959) и в последние годы выделяются в рамках длительно текущих дистимий (Akiskal H.S., 1982), а в случае развития более очерченной эндогенной депрессии - так называемых "двойных депрессий" (Keller M.B. с соавт., 1983 и др.).

В других случаях с течением времени отмечается более отчетливая качественная динамика клинической картины. На первый план постепенно выступает деперсонализационный компонент с недостаточной способностью различать положительные и отрицательные характеристики явлений, появляются жалобы на мучительное чувство собственной измененности, невозможности к эмоциональному сопереживанию, неспособностью радоваться и чувственно воспринимать окружающую реальность. У некоторых больных исподволь нарастают сомато-вегетативные расстройства с ипохондрическими жалобами, которые приобретают однообразный, стойкий характер. В таких случаях наблюдаются явления госпитализма.

В целом для большинства больных с описываемыми затяжными постпсихотическими депрессиями достаточно характерна псевдопроцессуальная "негативная" симптоматика, которую очень сложно отличить от первичных дефицитарных расстройств, протекающих с "динамической недостаточностью" (Burger-Prinz H., 1961; Janzazik W., 1959). Помимо умеренно или слабо выраженного собственно гипотимного аффекта и центральных сомато-вегетативных проявлений при общем сниженном витальном фоне, практически у всех больных можно отметить такую "негативную" симптоматику, как эмоциональная уплощенность с неспособностью к чувственному восприятию, апато-гипобулические расстройства со снижением уровня побуждений, бедность речевой продукции, ощущение пустоты в голове, амбивалентность в принятии решений, что вместе с присоединением вторичного аутизма создает впечатление стойкой утраты психоэнергетического тонуса с истощением резервов защитных механизмов личности и развитием дефекта по типу "чистого астенического" в понимании G.Huber (1967) и G.Klosterkötter (1988).

Нельзя исключить, что и крайняя торпидность этих состояний к терапии вызвана тесным переплетением тонких первичных дефицитарных нарушений с атипичной депрессией, развившейся, с одной стороны, вначале как реакция личности на психоз и, с другой стороны, в связи с резким, депримирующим основные психические функции действием нейролептиков и редукцией ими "психокинетического" потенциала (Haase H., Janssen P., 1965), что затрудняет быструю адаптацию больных. Однако, учитывая течение заболевания в целом с полной редукцией предшествующих постприступных депрессий, их определенную динамику (волнообразность) с

периодическими колебаниями в интенсивности и возможность достижения кратковременного улучшения при применении антидепрессантов или ЭСТ, чем они скорее напоминают "синдром недостаточности" в понимании N.Petrilowitsch (1968), мы склонны больше думать об их эндоморфном характере и связи с аффективными нарушениями.

В целом анализ наших наблюдений согласуется с полученными ранее данными (Смулевич А.Б. с соавт., 1970; Mc Glashan T.H., Carpenter W., 1976; Moller H.J., Zerssen D., 1981; Гусева О.В., 1989 и др.) о сложном генезе постпсихотических депрессий, в формировании которых несомненное участие принимают внутренние закономерности течения приступообразной шизофрении, т.е. резидуально-процессуальная и аффективная симптоматика, реактивно-личностные моменты и фармакогенный фактор.

Все это обуславливает особенности терапевтического воздействия. Терапевтическая тактика должна быть направлена на устранение явлений нейролепсии, т.е. необходимо отменить седативные нейролептики, снизить по возможности дозы антипсихотических препаратов и назначить дезингибирующие нейролептики (сульпирид, карпипрамин, пимозид, метофеназин и др.), а также присоединить корректоры (лучше со стимулирующими свойствами) - орфенадрин (дисипал), тригексифенидил (паркопан, циклодол) или биперидин (акинетон). Среди антидепрессантов упор следует сделать на применение стимулирующих препаратов - имипрамин (мелипрамин), дезипрамин (петелил, пертофран), нортриптилин и особенно на ингибиторы МАО как необратимого (ниаламид), так и обратимого (пиразидол, моклобемид, бефол, кароксазон и др.) действия, а также на дофаминергические антидепрессанты (аминептин, бупропион). Методика их применения не отличается от таковой при типичных депрессиях. Несколько более высокие результаты получаются при парентеральном введении антидепрессантов. Для профилактики обострения психотической симптоматики интенсивную тимоаналептическую терапию лучше проводить под прикрытием небольших доз пролонгированных нейролептиков. Среди антидепрессантов наименьший риск в этом отношении несет применение тримипрамина (скормонтил, герфонал), амоксапина (моксадил, азендин, демолоксин) и фтороцизина, способных в определенной степени блокировать дофаминовые рецепторы.

При затягивании депрессии можно попытаться присоединить соли лития или провести одномоментную отмену психотропных средств, а также другие противорезистентные мероприятия, изложенные в главе 3.5. При депрессиях, в генезе которых выявляется нейролептическое влияние, достаточно эффективным оказывается применение кароксазона (тимостенил, суродил) (Зайцев С.Г., Соболев Е.С., 1981). При этом наблюдается уменьшение выраженности паркинсонической симптоматики, в том числе поздних дискинезий. Хороший, н

неустойчивый эффект наблюдается также при применении дофамин-стимулирующих препаратов (Мосолов С.Н. с соавт., 1993). В этих случаях, однако, особенно следует опасаться экстазирования процесса. При персистировании симптоматики нужно рассмотреть вопрос о возможности применения ЭСТ.

После исчерпания возможностей методов "обрыва" депрессии в построении терапии подобных состояний наилучший эффект оказывает относительно консервативная сбалансированная тактика, расчитанная на:

1) стабилизацию аффективной сферы: нормотимики (соли лития, карбамазепин) в сочетании с мягкими антидепрессантами тимоаналептического действия (пиразидол, мапротилин, флувоксамин, мипансерин, амоксапин, сертралин, досулепин);

2) коррекцию возможных первичных процессуальных нарушений (дезингибирующие или дюрантные нейролептики в небольших дозах);

3) укрепление адаптационных возможностей психики и всего организма в целом:

а) применение транквилизаторов (особенно, альпразолама), препаратов нейрометаболического ряда, витаминов и др.;

б) психотерапевтическую поддержку личности больного в налаживании социальных и межперсональных отношений;

в) дозированную трудотерапию и реабилитацию.

Таким образом, практически при всех формах шизофрении и особенно при шизоаффективном психозе антидепрессанты в комплексной терапии с нейролептиками оказывают дополнительный благоприятный эффект, заключающийся в более быстром купировании депрессивного компонента статуса и связанных с ним галлюцинаторно-бредовых и ряда других продуктивных симптомов. При этом наблюдается "расслоение" симптоматики, нарушается стройность синдрома и создаются благоприятные условия для более глубокого воздействия нейролептиков на персистирующие парафренические, параноидные, паранойяльные, кататонические и особенно кататонические неврозоподобные структуры, а также на ряд симптомов, традиционно относящихся к дефицитарным (например, апато-абулические нарушения, аутистическая отгороженность, снижение психоэнергетического потенциала, эмоциональная уплощенность и некоторые нарушения мышления, протекающие с идеаторным торможением).

Можно отметить следующие наиболее общие клинические закономерности действия антидепрессантов в комплексной тимоаналептической терапии при депрессиях в рамках шизоаффективного психоза и шизофрении. Эффективность тимоаналептической терапии тем выше,

1) чем более выражены и типичны депрессивные расстройства, особенно их меланхолические черты (циркадно-витальные и сомато-вегетативные проявления);

2) чем более структурно тесно они связаны с галлюцинаторно-бредовой, парафрениой, кататонической и другой психотической симптоматикой;

3) чем больше острота развития приступа, растерянность, тревога, напряженность аффекта, шизоаффективная изменчивость, калейдоскопичность статуса;

4) чем менее полиморфна клиническая картина приступа, т.е. менее выражена симптоматика, гетерономная аффективно-бредовому регистру поражения психики и часто обусловленная дефицитарными процессуальными явлениями, неврозоподобными расстройствами и органической патопластикой;

5) чем более отчетливо выражена тенденция к цикличности, периодичности и приступообразности течения психотических расстройств, т.е. чем реже приступы, чище и длительнее ремиссии;

6) чем менее выражены признаки прогрессивного течения, негативная симптоматика и, в частности, изменения личности.

Особое значение имеют первые два пункта. Другими словами, правильная диагностика истинной эндогенной депрессии и дифференциация ее от процессуальных эпифеноменов является главным залогом успеха тимоаналептической терапии у больных шизофренией.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ТРЕВОЖНЫХ, НЕВРОТИЧЕСКИХ И СТРЕССОВЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Тревога является самой распространенной (первичной) и нормальной человеческой реакцией на стресс. Ее нужно отличать от патологической тревоги, которая приводит к развитию так называемых тревожных расстройств и не связана прямо со стрессовыми факторами. Тревожные расстройства как пограничная психическая патология, так же как и депрессии, большей частью наблюдаются в общемедицинской практике, где распознаются далеко не всегда. Кроме того, тревога принимает участие в патогенезе многих соматических расстройств (например, гипертонической болезни, стенокардии, инфаркта миокарда, бронхиальной астмы и др.) и существенно осложняет их течение и прогноз. Считается, что в своей обычной практике терапевт хотя бы раз в день сталкивается с большим тревожным расстройством.

Проблема правильной диагностики и адекватной терапии состояний с ведущим тревожным аффектом приобрела особое значение в последние годы. Это объясняется как широкой распространенностью тревожных расстройств в общей популяции (до 5-10%), так и тем, что наметились принципиально новые подходы к систематике, патогенезу и лечению подобных нарушений.

Известно, что среди всего разнообразия психопатологических феноменов тревога является одним из наиболее частых. Диапазон проявлений тревоги весьма широк и простирается от легких, едва заметных реакций в структуре личности до развернутых психотических состояний, требующих лечения в условиях стационара. Если принять во внимание наличие тревоги и в рамках непсихотических состояний, реакций, психогений, соматогений, а также в структуре эндогенных психозов, то данный психопатологический феномен правомерно рассматривать как наиболее универсальный. Универсальный и, следовательно, неспецифический характер тревожного

аффекта обуславливает, в свою очередь, трудности дифференциально-диагностического плана и требует от клинициста тщательного разграничения тревоги и других сходных аффективных нарушений.

Под тревогой понимается симптоматика внутреннего напряжения и беспокойства с предчувствием угрозы и пессимистическими опасениями (Снежневский А.В., 1970; Дементьева Н.Ф., 1981). Главной особенностью тревоги является ее обращенность в будущее, а также диффузный и беспредметный характер. В этом состоит ее отличие от страха, который, хотя также и направлен в будущее, но всегда наполнен конкретным содержанием и предметом, т.е. возникает по отношению к определенной угрозе. Страх обычно рассматривается как реакция на опасность, ситуацию угрозы извне, тогда как тревога понимается как эмоциональное состояние, менее связанное с конкретным стимулом. М. Мау (1977) считает, что страх представляет собой более четкую дифференцированную аффективную реакцию и в онтогенезе появляется на более поздних этапах. Кроме того, тревога является базовой, первичной реакцией организма на угрозу для "ядра", сущности личности, в то время как страх не затрагивает сущность личности и личность сохраняет свои внутренние ресурсы. В зарубежной литературе подобные различия не представляются полностью убедительными, и эти два термина часто используются как синонимы.

В общебиологическом плане тревогу характеризует повышенная поисковая активность индивида и готовность к действиям, которую сопровождают определенные физиологические сдвиги в организме и, в частности, активация вегетативной нервной системы (тахикардия, тахипноэ, сухость во рту, гипергидроз, тремор и т.д.).

Таким образом, в структуре тревоги как синдрома можно выделить три основных компонента:

1) субъективные ощущения, обусловленные ситуацией, вызывающей тревогу, т.е. собственно тревожный аффект или симптом тревоги;

2) поведение избегания (ограничительное поведение), под которым понимают развитие разнообразной фобической симптоматики, направленной на устранение ситуации, вызывающей тревогу;

3) вегетативную и соматоформную симптоматику.

Выраженность этих составляющих в целостном синдроме может быть различной, что, в конечном счете, и предопределяет все многообразие тревожных состояний. Врач-психиатр должен не только правильно квалифицировать тревожное состояние, но также определить уровень расстройств, поскольку это диктует дальнейшую терапевтическую тактику. Традиционно принято выделять следующие 3 уровня тревожных расстройств:

1) конституционально-личностный;

2) невротический;

3) психотический.

Этот уровень обычно соответствует определенным нозологическим координатам, в которых тревожно-фобическое состояние развивается (психопатия, невроз, аффективный психоз или шизофрения). Вместе с тем, нозологический подход в последние годы за рубежом подвергся существенной ревизии, что внесло значительные изменения в современную систематику тревожных и тревожно-фобических расстройств.

СОВРЕМЕННАЯ СИСТЕМАТИКА ТРЕВОЖНЫХ, НЕВРОТИЧЕСКИХ И СТРЕССОВЫХ РАССТРОЙСТВ

В последнее время в связи с введением в практику ряда стран новых диагностических систем DSM-IV и МКБ-10 классификация тревожных и тревожно-фобических (невротических) состояний подверглась значительной модификации. Тревога выступает уже не просто как синдром, а как диагностическая категория, определяемая устойчивостью состояния и стереотипом развития симптоматики. Согласно этим системам, может быть выделено несколько относительно самостоятельных диагностических единиц с ведущим тревожным аффектом, что не является привычным для отечественной психиатрии, которая остается на принципах нозологического подхода к диагностике психических заболеваний. В этой связи допускается наличие и переход различных синдромов от одного к другому в рамках одной нозологической формы, равно как и возможность возникновения однотипных синдромов в рамках различных диагностических единиц (проблема коморбидности). Тревожные синдромы одновременно рассматриваются как в рамках конституционально-личностного, так и невротического уровня, поскольку первый часто переходит во второй. Более того, в структуре некоторых расстройств невротического уровня можно выделить переживания, отражающие скорее собственно психотические переживания (острая деперсонализация, лиссофобия, танатофобия), что говорит об относительности границ трех традиционных уровней, хотя, конечно, тревога психотического уровня по ряду параметров отличается от невротической тревоги. Исходя из этого, становится ясно, что основные диагностические рубрики МКБ-10 и DSM-IV не могут механически переноситься в отечественную психиатрию и в лучшем случае должны использоваться в качестве ведущего синдрома. Все это в значительной степени усложняет проблему диагностики тревожных состояний. В сравнительном аспекте классификационные системы тревожных расстройств по МКБ-10 и DSM-IV представлены в таблице 3.7.1.

Таблица 3.7.1

Сравнительная классификация тревожных и стрессовых расстройств по МКБ-10 и DSM-IV.

МКБ-10	DSM-IV
F40 Тревожно-фобические расстройства	Тревожные расстройства
F40.0 Агорафобия	300.01 Паническое расстройство без агорафобии
F40.00 Без панического расстройства	300.21 Паническое расстройство с агорафобией
F40.01 С паническим расстройством	300.22 Агорафобия без панического расстройства
F40.1 Социальные фобии	300.29 Специфическая (простая) фобия
F40.2 Специфические (изолированные) фобии	300.23 Социальная фобия
F40.8 Другие тревожно-фобические расстройства	300.3 Обсессивно-компульсивное расстройство
F41 Другие тревожные расстройства	309.81 Посттравматическое стрессовое расстройство
F41.0 Паническое расстройство	308.02 Генерализованное тревожное расстройство
F41.1 Генерализованное тревожное расстройство	293.89 Тревожное расстройство связанное с общемедицинским заболеванием или воздействием какого-либо вещества
F41.2 Смешанное тревожно-депрессивное расстройство	300.00 Другие тревожные расстройства
F41.8 Другие смешанные тревожные расстройства	Расстройства адаптации
F41.4 Другие уточненные тревожные расстройства	309.XX Расстройство адаптации
F42 Обсессивно-компульсивное расстройство	
F42.0 Преимущественно навязчивые мысли или размышления (умственная жвачка)	
F42.1 Преимущественно компульсивные действия (обсессивные ритуалы)	
F42.2 Смешанные обсессивные мысли и действия	
F42.8 Другие обсессивно-компульсивные расстройства	
F43 Реакции на тяжелый стресс и расстройства адаптации	
F43.0 Острая реакция на стресс	
F43.1 Посттравматическое стрессовое расстройство	
F43.2 Расстройства адаптации	
F43.8 Другие реакции на тяжелый стресс	

Обе классификации исходят из принципа устойчивого сочетания ряда признаков (симптомов) во времени, хотя здесь и допускаются в определенной мере взаимные переходы выделяемых диагностических категорий.

Несмотря на то, что рассмотренные две системы имеют много общего, остаются нерешенными многие вопросы. Так, не ясно, где проходит граница тревожных расстройств и по какому принципу следует классифицировать отдельные варианты в пределах этой группы. В практике, например, наиболее часто встречается сосуществование тревоги и депрессии, поэтому в МКБ-10, в отличие от DSM-IV, предусмотрена смешанная рубрика тревожно-депрессивных расстройств.

Рассмотрим более подробно диагностические критерии тревожных расстройств по принятой у нас официально МКБ-10 (1994).

F 40. Тревожно-фобические расстройства

Тревога вызывается исключительно или преимущественно определенными ситуациями или объектами (внешними по отношению к субъекту), которые в настоящее время не являются опасными. В результате эти ситуации обычно характерным образом избегаются или переносятся с чувством страха. Фобическая тревога субъективно, физиологически и поведенчески не отличается от других типов тревоги и может различаться по интенсивности от легкого дискомфорта до ужаса. Обеспокоенность пациента может концентрироваться на отдельных симптомах, таких как сердцебиение или ощущение дурноты, и часто сочетается со вторичным страхом смерти, потери самоконтроля или сумасшествия. Тревога не уменьшается от сознания того, что другие люди не считают данную ситуацию столь опасной или угрожающей. Одно лишь представление о попадании в фобическую ситуацию обычно заранее вызывает тревогу ожидания.

F40.0 Агорафобия

Термин "агорафобия" употребляется здесь в более широком смысле, чем при его изначальном введении. Он включает страхи не только открытых пространств, но также близких к ним ситуаций, таких, как наличие толпы и невозможность сразу же вернуться в безопасное место (обычно - домой). Таким образом, термин включает в себя целую совокупность взаимосвязанных и обычно частично совпадающих фобий, охватывающую страхи выходить из дома, входить в магазины, толпу, общественные места или путешествовать одному в поездах, автобусах, самолетах. Несмотря на то, что интенсивность тревоги и выраженность избегающего поведения могут быть различны, это наиболее дезадаптирующее из фобических расстройств, и некоторые пациенты становятся полностью прикованными к дому. Многие больные ужасаются при мысли, что могут упасть и быть оставленными в беспомощном состоянии на людях. Отсутствие немедленного доступа к выходу является одной из ключевых черт многих агорафобических ситуаций. Большинство больных - женщины, и начало расстройства обычно приходится на ранний зрелый возраст.

Для постановки достоверного диагноза должны быть удовлетворены все из нижеприведенных критериев:

а) психологические или вегетативные симптомы должны являться первичным выражением тревоги, а не быть вторичными по отношению к другим симптомам, таким, как бред или навязчивые мысли;

б) тревога должна быть ограничена только (или преимущественно) хотя бы двумя из следующих ситуаций: толпа, общественные места, передвижение вне дома и путешествие в одиночестве;

в) избегание фобических ситуаций является или было выраженным признаком.

Наличие или отсутствие панического расстройства (F41.0) в большинстве случаев попадания в агорафобические ситуации может быть отражено с помощью пятого знака:

F40.00 без панического расстройства

F40.01 с паническим расстройством

F40.1 Социальные фобии

Социальные фобии часто начинаются в подростковом возрасте и сконцентрированы вокруг страха испытать внимание со стороны окружающих в сравнительно малых группах людей (в противоположность толпе), что приводит к избеганию общественных ситуаций. В отличие от большинства других фобий, социальные фобии одинаково часто встречаются у мужчин и женщин. Они могут быть изолированными (например, ограничиваясь только страхом еды на людях, публичных выступлений или встреч с противоположным полом) или диффузными, включающими в себя почти все социальные ситуации вне семейного круга. Важным может быть страх рвоты в обществе. В некоторых культурах особенно пугающим может быть прямое столкновение с глазу на глаз. Социальные фобии обычно сочетаются с заниженной самооценкой и боязнью критики. Они могут проявляться жалобами на покраснение лица, тремор рук, тошноту или императивные позывы к мочеиспусканию, при этом иногда пациент убежден, что одно из этих вторичных выражений его тревоги является основной проблемой; симптомы могут прогрессировать вплоть до панических атак. Часто значительно выражено избегание этих ситуаций, что в крайних случаях может привести к почти полной социальной изоляции.

Для постановки достоверного диагноза должны быть удовлетворены все нижеперечисленные критерии:

а) психологические, поведенческие или вегетативные симптомы должны быть проявлением прежде всего тревоги, а не быть вторичными по отношению к другим симптомам, таким, как бред или навязчивые мысли;

б) тревога должна быть ограничена только или преимущественно определенными социальными ситуациями;

в) избегание фобических ситуаций должно быть выраженным признаком.

В рубрику включаются аутопобия и социальный псевроз.

F40.2 Специфические (изолированные) фобии

Для достоверного диагноза должны быть удовлетворены все ниже перечисленные критерии:

а) психологические или вегетативные симптомы должны быть первичными проявлениями тревоги, а не вторичными по отношению к другим симптомам, таким, как бред или навязчивые мысли;

б) тревога должна ограничиваться определенным фобическим объектом или ситуацией;

в) фобическая ситуация избегается, когда только это возможно.

В рубрику включаются фобии животных, клаустрофобия, акрофобия, фобия экзаменов, простая фобия.

F40.8 Другие тревожно-фобические расстройства

F40.9 Фобическое тревожное расстройство, неуточненное

F41 Другие тревожные расстройства

Расстройства, при которых проявления тревоги являются главными симптомами, не ограничиваются особой ситуацией. Могут также присутствовать депрессивные и обсессивные симптомы и даже некоторые элементы фобической тревоги, но они являются отчетливо вторичными и менее тяжелыми.

F41.0 Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога)

Основным признаком являются повторные приступы тяжелой тревоги (паники), которые не ограничиваются определенной ситуацией или обстоятельствами и поэтому непредсказуемы. Как и при других тревожных расстройствах, доминирующие симптомы варьируют у разных больных, но общими являются неожиданно возникающие сердцебиение, боль в груди, ощущение удушья, головокружение и чувство нереальности (деперсонализация или дереализация). Почти неизбежны также вторичный страх смерти, потери самоконтроля или сумасшествия. Обычно атаки продолжаются лишь минуты, хотя временами и дольше; их частота и течение расстройства довольно вариабельны. В панической атаке больные часто испытывают резко нарастающие страх и вегетативные симптомы, которые приводят к тому, что больные торопливо покидают место, где находятся. Если подобное возникает в специфической ситуации, например в автобусе или в толпе, больной может впоследствии избегать эту ситуацию. Аналогично, частые и непредсказуемые панические атаки вызывают страх оставаться одному или появляться в людных местах. Паническая атака часто приводит к постоянному страху возникновения другой атаки.

В этой классификации паническая атака, возникающая в установленной фобической ситуации, считается выражением тяжести фобии, которая в диагностике должна быть учтена в первую очередь. Паническое расстройство должно быть диагностировано как основной диагноз только при отсутствии любой из фобий в F40.

Для достоверного диагноза необходимо, чтобы несколько тяжелых атак вегетативной тревоги возникали на протяжении периода около 1 месяца:

- а) при обстоятельствах, не связанных с объективной угрозой;
- б) атаки не должны быть ограничены известными или предсказуемыми ситуациями;
- в) между атаками состояние должно быть сравнительно свободным от тревожных симптомов (хотя тревога предвосхищения является обычной).

F41.1 Генерализованное тревожное расстройство

Основной чертой является тревога, которая носит генерализованный и стойкий характер, но не ограничивается какими-либо определенными средовыми обстоятельствами и даже не возникает с явной предпочтительностью в этих обстоятельствах (т.е. она является "нефиксированной").

У больного должны быть первичные симптомы тревоги большинство дней за период по крайней мере несколько недель подряд, а обычно несколько месяцев. Эти симптомы обычно включают:

а) опасения (беспокойство о будущих неудачах, ощущение волнения, трудности в сосредоточении и др.);

б) моторное напряжение (суетливость, головные боли напряжения, дрожь, невозможность расслабиться);

в) вегетативную гиперактивность (потливость, тахикардия или тахипноэ, эпигастральный дискомфорт, головокружение, сухость во рту и пр.).

Транзиторное появление (на несколько дней) других симптомов, особенно депрессии, не исключает генерализованного тревожного расстройства как основного диагноза, но больной не должен соответствовать полным критериям депрессивного эпизода (F32), фобического тревожного расстройства (F40), панического расстройства (F41.0), обсессивно-компульсивного расстройства (F42).

В рубрику включаются тревожное состояние; тревожный невроз; тревожная реакция, но исключается неврастения (F48.0).

F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство

Эта смешанная категория должна использоваться, когда присутствуют симптомы как тревоги, так и депрессии, но ни те, ни другие по отдельности не являются отчетливо доминирующими или выраженными настолько, чтобы оправдать диагноз. Если имеется тревога с меньшей степенью депрессии, используется одна из других категорий для тревожных или фобических расстройств. Когда присутствуют депрессивные и тревожные симптомы и они достаточно выражены для отдельной диагностики, тогда должны кодироваться оба диагноза, а настоящая категория не должна использоваться; если из практических соображений можно установить только один диагноз, депрессии следует отдать предпочтение. Должны иметь место некоторые вегетативные симптомы (такие как тремор, сердцебиение, сухость во рту, бурление в животе и пр.), даже если они непостоянны; не используйте эту категорию, если присутствует только беспокойство или чрезмерная озабоченность без вегетативных симптомов. Если симптомы, отвечающие критериям этого расстройства, возникают в тесной связи со значимыми жизненными переменами или стрессовыми событиями жизни, тогда используется категория F43.2 (расстройства адаптации).

В рубрику включается тревожная депрессия, но исключается дистимия (F34.1).

F41.3 Другие смешанные тревожные расстройства

Эта категория должна использоваться для расстройств, соответствующих критериям F41.1 генерализованного тревожного расстройства и имеющих также явные (хотя часто кратковременные) признаки других расстройств в F40-F49, не удовлетворяя при этом критериям этих других расстройств полностью.

F41.8 Другие уточненные тревожные расстройства

F41.9 Тревожное расстройство, неуточненное

F42 Обсессивно-компульсивное расстройство

Основной чертой являются повторяющиеся обсессивные мысли или компульсивные действия. Обсессивные мысли представляют собой идеи, образы или влечения, которые в стереотипной форме вновь и вновь приходят на ум больному. Они почти всегда тягостны (потому что они имеют агрессивное или непристойное содержание или просто потому, что они воспринимаются как бессмысленные), и больной часто пытается безуспешно сопротивляться им. Тем не менее они воспринимаются как собственные мысли, даже

если возникают непроизвольно и невыносимы. Компульсивные действия или ритуалы представляют собой повторяющиеся вновь и вновь стереотипные поступки. Они не доставляют внутреннего удовольствия и не приводят к выполнению внутренне полезных задач. Их смысл заключается в предотвращении каких-либо объективно маловероятных событий, причиняющих вред больному или со стороны больного. Обычно, хотя необязательно, такое поведение воспринимается больным как бессмысленное или бесплодное и он повторяет попытки сопротивления ему; при очень длительных состояниях сопротивление может быть минимальным. Часто имеют место вегетативные симптомы тревоги, но также характерны тягостные ощущения внутреннего или психического напряжения без очевидного вегетативного возбуждения. Существует тесная взаимосвязь между obsessивными симптомами, особенно obsessивными мыслями и депрессией.

Для точного диагноза obsessивные симптомы или компульсивные действия, либо те, и другие, должны иметь место наибольшее количество дней за период по крайней мере 2 недели подряд и быть источником дистресса и нарушения активности. Obsessивные симптомы должны иметь следующие характеристики:

- а) они должны быть расценены как собственные мысли или импульсы больного;
- б) должны быть по крайней мере одна мысль или действие, которым больной безуспешно сопротивляется, даже если наличествуют другие, которым больной более не сопротивляется;
- в) мысль о выполнении действия не должна быть сама по себе приятна (простое уменьшение напряженности или тревоги не считается в этом смысле приятным);
- г) мысли, образы или импульсы должны быть неприятно повторяющимися.

В рубрику включаются obsessивно-компульсивный невроз, obsessивный невроз, ананкастный невроз.

F42.0 Преимущественно навязчивые мысли или размышления (умственная жвачка)

Взаимосвязь между obsessивными размышлениями и депрессией особенно тесная; диагнозу obsessивно-компульсивного расстройства должно отдаваться предпочтение, только если размышления возникают или продолжают оставаться при отсутствии депрессивного расстройства.

F42.1 Преимущественно компульсивные действия (obsessивные ритуалы)

Компульсивные ритуальные действия менее тесно связаны с депрессией, нежели obsessивные мысли, и более легко поддаются поведенческой терапии.

F42.2 Смешанные obsessивные мысли и действия

Большинство obsessивно-компульсивных больных имеют элементы как obsessивного мышления, так и компульсивного поведения.

F42.8 Другие obsessивно-компульсивные расстройства

F42.9 Obsessивно-компульсивное расстройство, неуточненное

F43 Реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации

F43.0 Острая реакция на стресс

Транзиторное расстройство значительной тяжести, которое развивается у лиц без видимого психического расстройства в ответ на исключительный физический и психологический стресс и которое обычно проходит в течение часов или дней.

F43.1 Посттравматическое стрессовое расстройство

Возникает как оставленная и/или затяжная реакция на стрессовое событие или ситуацию (кратковременную или продолжительную) исключительно угрожающего или катастрофического характера, которые в принципе могут вызвать общий дистресс почти у любого человека.

F43.2 Расстройства адаптации

Состояния субъективного страдания и эмоционального расстройства, обычно препятствующие социальному функционированию и продуктивности и возникающие в период адаптации к значительному изменению в жизни или стрессовому жизненному событию (включая падение или возможность серьезной физической болезни). Стрессовый фактор может поражать интегральность социальной сети больного (потери близких, переживания раслуки), более широкую систему социальной поддержки и социальных ценностей (миграция, положение беженца), а также может затрагивать индивидуума или его микросоциальное окружение.

Более важную, чем при других расстройствах в F43, роль в риске возникновения и формирования проявлений адаптационных расстройств играет индивидуальная предрасположенность или уязвимость, но тем не менее считается, что состояние не возникало бы без стрессового фактора. Проявления различны и включают депрессивное настроение, тревогу, беспокойство (или их смешение); чувство неспособности справиться, планировать или продолжать оставаться в настоящей ситуации; а также некоторую степень снижения продуктивности в ежедневных делах. Индивидуум может чувствовать склонность к драматическому поведению и вспышкам агрессивности, но они встречаются редко.

Ни один из симптомов не является столь существенным или преобладающим, чтобы свидетельствовать о более специфическом диагнозе.

Начало обычно в течение месяца после стрессового события или изменения в жизни, а продолжительность симптоматики обычно не превышает 6 месяцев (кроме F 43.21 пролонгированная депрессивная реакция). При сохранении симптоматики диагноз следует изменить в соответствии с имеющейся клинической картиной.

Контакты с медицинской и психиатрической службами вследствие нормальных реакций горя, которые соответствуют культуральному уровню данного лица и обычно не превышают 6 месяцев, не должны обозначаться кодами этой главы (F), а должны квалифицироваться с помощью кодов главы XXI МКБ-10. Реакции горя любой длительности, оцениваемые как аномальные вследствие их формы или содержания, должны кодироваться в рубрике F 43.22, F 43.23, F 43.24 или F 43.25 а те, которые остаются интенсивными и продолжаются более 6 месяцев, - F43.21 (пролонгированная депрессивная реакция).

Диагноз зависит от внимательной оценки соотношения между:

- а) формой, содержанием и тяжестью симптомов;
- б) анамнестическими данными и личностью;
- в) стрессовым событием, ситуацией и жизненным кризисом.

Наличие третьего фактора должно быть четко установлено и должны быть веские, хотя, возможно, и предположительные доказательства, что расстройство не появилось бы без него. Если стрессовый фактор относительно мал и если временная связь (менее 3 месяцев) не может быть установлена, расстройство следует классифицировать в другом месте в соответствии с имеющимися признаками.

F43.20 Кратковременная депрессивная реакция

Транзиторное мягкое депрессивное состояние, не превышающее 1 месяца по длительности.

F43.21 Пролонгированная депрессивная реакция

Легкое депрессивное состояние в ответ на длительную подверженность стрессовой ситуации, но продолжающееся не более 2 лет.

F43.22 Смешанная тревожная и депрессивная реакция

Отчетливо выраженные тревожные и депрессивные симптомы, но их уровень не больше, чем в смешанном тревожном и депрессивном расстройстве (F 41.2) или в другом смешанном тревожном расстройстве (F 41.3).

F43.23 С преобладанием нарушения других эмоций

Обычно симптомы нескольких типов эмоций таких как тревога, депрессия, беспокойство, напряженность и гнев.

F43.24 С преобладанием нарушения поведения**F43.25 Смешанное расстройство эмоций и поведения****F43.28 Другие специфические преобладающие симптомы****F43.8 Другие реакции на тяжелый стресс****F43.9 Реакции на тяжелый стресс, неуточненная**

Диагностические критерии DSM-IV Американской психиатрической ассоциации дают более конкретные и дифференцированные критерии тревожных расстройств.

Их краеугольным камнем являются понятия панической атаки и агорафобии.

Паническая атака

Очерченный период выраженного страха или дискомфорта, в котором присутствуют 4 или более из следующих, внезапно (в течение 10 минут) развивающихся симптомов:

- 1) пульсация, сердцебиение, тахикардия
- 2) повышенное потоотделение (гипергидроз)
- 3) дрожь или покачивание
- 4) ощущение удушья или нехватки воздуха
- 5) одышка (диспноэ)
- 6) боль или дискомфорт в груди
- 7) тошнота или неприятные ощущения в животе
- 8) головокружение, слабость, предобморочное состояние
- 9) дереализация или деперсонализация
- 10) страх потерять контроль над собой или "сойти с ума"
- 11) страх смерти
- 12) парестезии
- 13) чувство (волны) жары или холода

Агорафобия

А. Тревога по поводу нахождения в места или ситуации, из которых может быть затруднительно выбраться или в которых помощь не может быть оказана вовремя и

случае неожиданного или ситуационно спровоцированного развития панических симптомов. Агорафобические страхи обычно происходят в типичных ситуациях, которые включают в себя страх выходить из дома одному, страх толпы или очередей, страх мостов, поездов в автобусе, поезде или на автомобиле.

Примечание: При избегании какой-либо одной ситуации диагностируется специфическая (простая) фобия, при избегании социальных ситуаций - социальная фобия.

Б. Ситуации избегаются (например, поездки ограничиваются) или сопровождаются значительными переживаниями и тревогой по поводу возможности развития симптомов паники. Ситуации могут преодолеваются в присутствии кого-либо.

В. Тревога или фобическое избегание не соответствуют больше критериям другого психического расстройства, как, например, Социальная фобия (например, избегание определенных социальных ситуаций по причине страха или стеснения), Специфическая фобия (например, избегание таких конкретных ситуаций, как поездка в лифте), Обсессивно-компульсивное расстройство (например, избегание грязи в случае страха загрязнения), Посттравматическое стрессовое расстройство (например, избегание ситуаций, напоминающих о стрессовом событии) или Тревожное расстройство разлуки (например, избегание расставания с домом и родственниками).

Диагностические категории:

300.01. Паническое расстройство без агорафобии

А. Должны присутствовать оба признака (1) и (2):

- 1) рекуррентные неожиданные панические атаки
- 2) по крайней мере после одной из атак в течение месяца появляется один и более из следующих признаков:

- а) постоянная озабоченность возможностью развития дополнительных атак;
- б) беспокойство по поводу последствий атаки (например, потери контроля над собой, возможности "сойти с ума" или развития сердечного приступа);
- в) существенное изменение поведения в связи с атаками.

Б. Отсутствие агорафобии

В. Панические атаки не являются следствием прямых физиологических эффектов, вызванных какими-либо веществами (например, лекарственными или наркотическими) или общим медицинским расстройством (например, гипертиреозидизм).

Г. Панические атаки не удовлетворяют более другим критериям психических расстройств (см. пункт В критериев агорафобии).

300.21. Паническое расстройство с агорафобией

А. То же, что и в 300.01.

Б. Наличие агорафобии.

В. и **Г.** То же, что и в 300.01.

300.22. Агорафобия без анамнеза панического расстройства

А. Наличие агорафобии, связанной со страхом развития панических реакций (например, головокружения, диарея).

Б. Критерии не удовлетворяют паническому расстройству.

В. Расстройство не является следствием прямых физиологических воздействий вещества или общего медицинского заболевания.

Г. При наличии общего медицинского заболевания; страх (критерий А) явно несоразмерим с его тяжестью.

300.29. Специфическая (простая) фобия

А. Выраженный и немотивированный страх присутствия и ожидания каких-либо конкретных объектов или ситуаций (например, полетов, высоты, животных, инъекций, крови).

Б. Столкновение с вызывающим фобию предметом или ситуацией почти неизбежно вызывает тревогу, которая может принимать форму панической атаки.

В. Больной сознает беспочвенность или чрезмерность страха.

Г. Фобическая ситуация избегается или переносится с трудом вследствие тревоги или дискомфорта.

Д. Избегание, тревожное ожидание или дискомфорт от фобических ситуаций существенно мешают нормальному социальному функционированию.

Е. У лиц до 18 лет длительность фобии должна быть не менее 6 месяцев.

Ж. Тревога, панические атаки или фобическое избегание, связанные со специфическим объектом или ситуацией, не удовлетворяют больше критериям других категорий психических расстройств (см. пункт В критериев агорафобии).

По содержанию выделяются различные группы отдельных фобий (животные, природные, нанесение повреждений, ситуационные и другие).

300.23. Социальная фобия (социальное тревожное расстройство)

А. Выраженный и персистирующий страх одной или более общественной (публичной) ситуации, в которой человек предстает перед незнакомыми людьми или может быть подвергнут критической оценке ими. Человек опасается, что его действия (или внешние признаки тревоги) могут быть стыдными, вызвать смущение или неудобное положение.

Б.-Ж. То же, что и в 300.29.

3. При наличии общего медицинского или психического заболевания страх (критерий А) не должен быть с ним связан, т.е. это не должен быть страх заикания, тремора при болезни Паркинсона, обнаружения нарушений приема пищи при нервной анорексии или булимии и т.д.

Если страх возникает, в большинстве общественных ситуаций делается уточнение - генерализованная социальная фобия.

300.3. Обсессивно-компульсивное расстройство

А. Либо обсессии, либо компульсии:

Обсессии определяются следующими 4 признаками:

1) упорные, повторяющиеся мысли, импульсы или образы, которые воспринимаются как чуждые и ненужные и вызывают выраженную тревогу или дискомфорт;

2) мысли, импульсы или образы не являются следствием чрезмерной озабоченности какими-либо реальными жизненными проблемами;

3) больной пытается не обращать внимания, подавлять такие мысли, импульсы и образы или нейтрализовать их при помощи других мыслей или действий;

4) больной осознает, что навязчивые мысли, импульсы или образы являются продуктом его собственного разума (т.е. не вызваны со стороны, как это бывает при симптоме вкладывания мыслей).

Компульсии определяются следующими 2 признаками:

1) повторяющиеся поступки (например, мытье рук, напоминания, проверки) или мысленные действия (например, молитва, счет, повторение слов про себя), которые

больной выполняет в ответ на обсессии или в соответствии с неукоснительно соблюдаемыми правилами;

2) поведение (поступки) или мысленные действия направлены на предотвращение или уменьшение выраженности дискомфорта или на предотвращение некоторых пугающих событий или ситуаций; эти поступки или мысленные действия в реальности не связаны с тем, что они должны предотвратить или нейтрализовать.

Б. В какой-то момент в течении расстройства больной осознает, что обсессии или компульсии чрезмерны и беспочвенны.

Примечание: этот пункт не применим к детям.

В. Обсессии и компульсии вызывают выраженный дискомфорт, занимают больше 1 часа в день или значительно мешают нормальному социальному (учебному, трудовому) функционированию.

Г. Если присутствует другое расстройство по оси I, содержание обсессий или компульсий не ограничивается им (например, навязчивости, связанные с едой при расстройствах приема пищи, выщипывание волос при трихотиломании, озабоченность внешним видом при телесном дисморфическом расстройстве и т.д.).

Д. Расстройство не вызвано прямым физиологическим действием веществ (например, наркотических или лекарственных) или общим медицинским заболеванием. Предусматривается возможность уточнения: без полной критики, если больной большую часть времени не понимает, что навязчивости или компульсии являются чрезмерными или необоснованными.

309.81. Посттравматическое стрессовое расстройство

- острое (при длительности симптомов менее 3 месяцев) - хроническое (при длительности симптомов более 3 месяцев)

- с отставленным началом (если симптомы возникают не менее чем через 6 месяцев после стрессового события).

308.3 Острое стрессовое расстройство

302.02 Генерализованное тревожное расстройство

А. Чрезмерная тревога или беспокойство (тревожное ожидание), наблюдающееся большую часть времени в течение 6 месяцев по поводу нескольких событий или занятий (таких как работа или занятия в школе).

Б. Больной с трудом контролирует это беспокойство.

В. Тревога или беспокойство сочетаются с 3 или более из следующих 6 симптомов (если они присутствуют большую часть времени в течение прошедших 6 месяцев).

Примечание: для детей требуется наличие хотя бы одного симптома.

- 1) неусидчивость, чувство "заведенности" или нахождения "на грани";
- 2) быстрая утомляемость;
- 3) трудности в сосредоточении внимания или ощущение пустоты в голове;
- 4) раздражительность;
- 5) мышечное напряжение;
- 6) нарушения сна (трудности при засыпании или бессонница, или беспокойный, неосвежающий сон).

Г. Тревога и беспокойство не направлены на черты других расстройств по оси I; например, тревога или беспокойство не связаны с ожиданием панической атаки (как при Паническом расстройстве); смущением перед публикой (как при Социальной фобии);

страхом загрязнения (как при Обсессивно-компульсивном расстройстве); ожиданием разлуки с домом или близкими родственниками (как при Тревожном расстройстве разлуки); снижением веса тела (как при Нервной анорексии); разнообразными физическими жалобами (как при Соматизированном расстройстве) или серьезным заболеванием (как при Ипохондрии); тревога и беспокойство не связаны также с Посттравматическим стрессовым расстройством.

Д. Тревога и беспокойство или физические симптомы вызывают клинически значимый дискомфорт (страдание) и нарушения социального функционирования или обычного уклада жизни.

Е. Расстройство не является следствием прямого физиологического действия вещества (например, наркотического или лекарственного).

293.81 Тревожное расстройство вследствие:

- общего медицинского заболевания (состояния) - воздействия вещества

Уточняется:

- с генерализованной тревогой
- с паническими атаками
- с обсессивно-компульсивными симптомами

300.00. Тревожное расстройство, нигде более не классифицируемое

Эта категория включает расстройства с выраженной тревогой или фобическим избеганием, которые не удовлетворяют критериям ни одного из выше перечисленных расстройств.

Например:

1) смешанное тревожно-депрессивное расстройство (разработаны экспериментальные критерии);

2) клинически значимые симптомы социальной фобии, связанные с социальными последствиями общего медицинского или психического заболевания (например, болезнь Паркинсона, дерматологические заболевания, заикание, нервная анорексия, телесное дисморфическое расстройство);

3) ситуации, в которых врач не может определить является ли тревожное расстройство первичным или следствием общего медицинского заболевания или воздействия вещества.

Расстройства адаптации в классификации DSM-IV рассматриваются отдельно от тревожных расстройств.

309.0.XX Расстройства адаптации

А. Появление эмоциональных или поведенческих симптомов в ответ на определенную стрессовую ситуацию(и), развившихся в течение 3 месяцев от момента воздействия стрессового фактора.

Б. Эти симптомы или поведение клинически значимы, что подтверждается следующим:

1) сильным страданием, выраженным более, чем можно было бы ожидать при воздействии данного стрессового фактора;

2) значительным нарушением социальной или трудовой (академической) деятельности.

В. Вызванное стрессом расстройство не отвечает критериям любой специальной категории по оси I и не является обострением любого имеющегося по оси I и II расстройства.

Г. Симптомы не являются реакцией горя в связи с утратой близкого человека.

Е. После окончания воздействия стрессовой ситуации (или ее последствий) симптомы не продолжают более 6 месяцев.

Предусматривается выделение:

Острого (если длительность расстройств не превышает 6 месяцев) и хронического (если длительность более 6 месяцев) течения. Хроническое течение отмечается в случае длительно не разрешающейся стрессовой ситуации или ее последствий.

309.0 Расстройство адаптации с депрессивным настроением (при преобладании подавленного настроения, плаксивости, чувства безнадежности и других депрессивных симптомов).

309.24 Расстройство адаптации с тревогой

(при преобладании первого напряжения, обеспокоенности, дрожания; у детей страх разлуки с близкими людьми).

309.28 Расстройство адаптации со смешанным тревожным и депрессивным настроением (при преобладании симптомов депрессии и тревоги).

309.3 Расстройство адаптации с нарушением поведения

309.4 Расстройство адаптации со смешанным нарушением эмоций и поведения (при сочетании депрессии или тревоги с нарушением поведения).

309.9 Расстройство адаптации неуточненное

Дифференциально-диагностический алгоритм для тревожных расстройств по DSM-IV представлен на табл. 3.7.1.

Систематика тревожных расстройств по МКБ-10, традиционно опираясь на феноменологический подход, включает две основные группы расстройств, выделенные с учетом преобладающей симптоматики - тревожно-фобические расстройства и другие тревожные расстройства. Наряду с этим как самостоятельная группа в рамках исторически сложившегося понятия невротических расстройств выделяются реакции на стрессовые события и расстройство адаптации, обсессивно-компульсивное расстройство, диссоциативные (конверсионные) расстройства, соматоформные и другие невротические расстройства, куда вошли неврастения, синдром деперсонализации-дереализации и другие специфические невротические расстройства. Таким образом, в отличие от DSM-IV, обсессивно-компульсивное расстройство выведено за рамки тревожной патологии, что представляется более обоснованным, учитывая последние данные о его особом патогенезе и реакции на антидепрессанты.

В свою очередь, каждая из групп распадается на более частные подтипы расстройств. Так, тревожно-фобические расстройства разделяются на агорафобию, социальную фобию и специфическую изолированную фобию. Группа других тревожных расстройств включает паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство и смешанное тревожно-депрессивное расстройство.

Американская классификация DSM-IV существенно отличается от МКБ-10, поскольку в нее на "равных правах" в рубрику "Тревожны

расстройств" входит 7 частных вариантов тревожно-фобических состояний и не предпринято попыток выделить более укрупненные группы. Наряду с этим предусмотрена возможность сочетания симптоматики тревожного и фобического круга. Соматоформные, диссоциативные, импульсивные расстройства и расстройства адаптации рассматриваются за рамками тревожных расстройств в виде самостоятельных диагностических групп. Как видим, основное место в американской систематике занимает паническое расстройство, центральным звеном которого является четко определенные критерии приступа паники, в которых, помимо тревоги, присутствует ядерный сомато-вегетативный симптомокомплекс, состоящий из 13 конкретных признаков. Агорафобия понимается крайне широко, фактически как любая тревога ожидания и поведение избегания. Различное сочетание панических атак и агорафобии практически определяет все возможные варианты тревожных расстройств, выделение которых основано на различной выраженности отдельных компонентов классической тревожной триады.

В МКБ-10 основное внимание уделяется понятию "агорафобия", которое приобретает более конкретные черты, паническое расстройство вынесено за рамки тревожно-фобических нарушений и отнесено к другим тревожным расстройствам. Понятие панической атаки отличается от понятия, паническое расстройство, и ее базовый сомато-вегетативный симптомокомплекс четко не определяется. Панические атаки рассматриваются как вторичные по отношению к депрессивным и фобическим расстройствам, т.е. диагностируются только при отсутствии любой из фобий рубрики F40.

Другим отличием является признание в МКБ-10 *de jure* того факта, что фобическая тревога часто сосуществует с депрессией и подчас бывает довольно сложно выявить какой аффект первичен, особенно когда тревожный и депрессивный аффекты флюктуируют или меняют свою интенсивность под воздействием фармакотерапии. В случае, если не удастся выявить, что депрессивные эпизоды или эпизод в период болезни предшествовали фобической тревоге или наоборот ставится диагноз смешанного тревожно-депрессивного расстройства. В классификации DSM-IV такая рубрика отсутствует, хотя и предложены экспериментальные критерии, которые, однако, делают акцент на обязательном присутствии в течение месяца настроения с дисфорическим оттенком.

Высокий уровень коморбидности тревожных и депрессивных расстройств показан во многих исследованиях (Angst J., Döbler-Mikola A., 1985; Coryell W. с соавт., 1988; Mc Clynn T.J., Metcalf H.L., 1989; Hecht H. с соавт., 1990 и др.). Так, по данным M. Hamilton (1988), развернутая депрессивная симптоматика сопровождает тревожные расстройства в 83% случаев,

а частота встречаемости тревоги при рекуррентной депрессии составляет 96%. Эти факты свидетельствуют о неспецифическом (универсальном) характере тревожного и депрессивного аффектов, отражающих способ личностной реакции на стрессовое воздействие. Вместе с тем имеются исследования, свидетельствующие о более высокой наследственной отягощенности аффективными расстройствами у больных с фобической тревогой (Merikangas O., 1990 и др.). В теоретическом плане частое сочетание тревожной и депрессивной симптоматики может быть объяснено не столько генетическими факторами, сколько следствием четырех причин:

1. Тревога и депрессия представляют своего рода континуум, отражающий "фактор общего дистресса", который лежит в основе этих двух аффективных феноменов. Из этого следует, что попытки разграничения этих групп расстройств упираются в противодействие их общих характеристик и поэтому так называемая коморбидность отражает не более, чем искусственную дихотомию сложного синдрома на более простые компоненты. В пользу данного механизма говорит и то, что и тревога, и депрессия примерно в равной мере реагируют на терапию антидепрессантами.

2. Второй механизм предполагает наличие коморбидности двух дискретных синдромов (т.е. собственно тревожного и собственно депрессивного), о чем уже упоминалось выше (см. главу 3.1) (Angst J., Dobler-Mikola A., 1985; Coryell W. с соавт., 1988).

3. Третий вариант исходит из возможности predisпозиции одного синдрома для другого. Так, тревожная симптоматика часто предшествует собственно депрессивной, чему могут соответствовать и биохимические изменения (например, тревоге соответствует повышение активности нейротрансмиттеров, вслед за чем развивается обратное состояние по механизму снижения регуляции) (Frances V. с соавт., 1993).

4. Четвертая возможная причина коморбидности заключается в результате "искусственного" перекрытия этих феноменов в силу несовершенства используемых дефиниций по их разграничению, т.е. отражает ограниченные способности феноменологического метода и современных операциональных диагностических критериев.

Наконец, нельзя не отметить и терапевтического аспекта проблемы. В последние годы здесь был достигнут существенный прогресс и разработаны принципиально новые подходы к терапии тревожных состояний. Однако, при этом остается много нерешенных вопросов. Так, для лечения тревожных расстройств используются практически препараты всех основных классов психотропных соединений, но

в основном транквилизаторы и все чаще антидепрессанты. Каждая из этих групп препаратов имеет своеобразный механизм действия, но глобальный эффект их применения примерно равный. Это позволяет поставить вопрос о гетерогенности тревожных состояний и поиске критериев, имеющих избирательное прогностическое значение.

Из сказанного вытекает важность тщательного психопатологического и психофармакологического анализа состояний с ведущим тревожным аффектом. Более того, очевидно, что необходимо проводить точную оценку симптомов, составляющих ту или иную разновидность тревожных состояний с целью выявления наиболее прогностически значимых для фармакотерапии.

ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

Современная концепция панического расстройства формировалась с середины прошлого века по двум основным направлениям: медицинскому и психологическому.

Первое подробное клиническое описание панического расстройства было сделано американским терапевтом J.M. Da Costa в 1871 г., хотя сам автор расценил это состояние как расстройство сердечной деятельности. Основными симптомами являлись сердцебиение, чувство давления в груди и одышка. В дальнейшем за подобными состояниями укрепились термины "синдром Да Коста", "солдатское сердце", "кардионевроз", "нейроциркуляторная астенция", "гипервентиляционный невроз", "кардиофобия" и др. (Coryell W. с соавт., 1988; Angst J., Wicki W., 1993).

В психологической медицине тревожные атаки были впервые описаны O. Dombich (1849), который считал, что они вызываются сильными эмоциональными реакциями. Вплоть до создания З.Фрейдом в 1895 г. концепции тревожного невроза эти состояния рассматривались в рамках неврастении.

Паническое расстройство является на сегодня наиболее изученной категорией из всех тревожных расстройств. Оно встречается, по данным разных авторов, у 1,5-3,5% лиц в популяции, преимущественно в молодом, социально активном возрасте (20-45 лет) и в 2 раза чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин (Holmberg G., 1987; Angst J., Wicki W., 1993, DSM-IV, 1994). В специальном эпидемиологическом исследовании (Angst J., Wicki W., 1993) было обнаружено, что подпороговые (т.е. не достигающие современных критериев DSM-IV), но клинически вполне очерченные и требующие терапевтического вмешательства формы панического расстройства встречаются у 9-10% взрослого населения.

Заболевание обычно начинается в пубертатном возрасте и развивается постепенно, но есть немало больных, у которых манифест наблюдается в 30-35 лет с последующим более быстрым темпом развития. Частота и тяжесть панических атак широко варьируют, и у одних больных они могут встречаться ежедневно, а у других - один раз в несколько месяцев. Течение большей частью принимает хронический характер, хотя встречаются больные с многолетними ремиссиями. Уровень суицидального риска при паническом расстройстве не ниже, а по некоторым данным даже выше, чем у больных депрессией (Bowden C.L., 1992). Ургентные ситуации, требующие оказания экстренной медицинской помощи, наблюдаются в 2 раза чаще, чем при депрессиях (Weissman M.M., 1991).

В соответствии с современными представлениями отличительной особенностью этого по сути дела невротического заболевания является его устойчивый стереотип развития во времени, который характеризуется наличием четких и очерченных приступов, или панических атак с частотой не реже 1 приступа в неделю. Приступы (атаки) должны сопровождаться характерным сомато-вегетативным симптомокомплексом и опасением наступления последующих приступов, что в специальной литературе получило название "тревоги ожидания". Диагноз панического расстройства правомерен лишь тогда, когда можно исключить реальную угрозу для жизни больного, вызывающую похожую симптоматику, а также отсутствуют тяжелые соматические нарушения, такие как гипертиреозидизм, гипогликемия, феохромоцитома, барбитуратная абстиненция. Пропалс митрального клапана не является основанием для исключения диагноза, поскольку встречается у 60-65% лиц с паническим расстройством (Holmberg G., 1987; Сторожакова Я.А., 1994).

Паническое расстройство имеет совершенно особый стереотип развития и становления симптоматики. Так, панические атаки, раз возникнув, имеют тенденцию к закреплению и повторяются часто в сходных ситуациях (места большого скопления людей, общественный транспорт и т.д.). Вследствие этого у больных возникают опасения возможности возникновения очередных приступов. Тревога ожидания у части больных способствует формированию особого режима охранительного поведения, так называемого поведения избегания или фобического поведения, которое распространяется на реальную ситуацию прошлого приступа и способствует формированию агорафобии (дословно - страх рынков, т.е. мест скопления людей).

Помимо агорафобии, часто присутствуют и другие фобические переживания, которые тематически и ситуационно связаны с агорафобией. В этой связи можно говорить об охлофобии или демофобии (страх скопления людей), ксенофобии (страх открытого пространства), амаксифобии (боязнь нахождения в транспорте), агнофобии

(страх улиц), базифобии (боязнь прогулок), клаустрофобии (страх закрытых пространств), ходофобии (боязнь путешествий). Наконец, могут встречаться фобии, которые тематически не связаны с агорафобией, но ограничивают поведение больного, поскольку часто сами выступают в роли триггера, вызывающего приступ. Среди них можно назвать айхмофобию (страх острых предметов).

Именно фобический компонент представляет наибольшие трудности при курации больных такого рода, поскольку его появление в течении заболевания свидетельствует о наступлении выраженной социальной дезадаптации и инвалидизации больных. Вместе с тем стойкий фобический компонент формируется далеко не у каждого больного с паническим расстройством, и, напротив, встречаются больные, у которых наблюдается агорафобия без панических атак. Поэтому в качестве относительно самостоятельных подтипов выделяют паническое расстройство без агорафобии; паническое расстройство с агорафобией и агорафобию без панического расстройства. По-видимому, единый стереотип развития панического расстройства, рассмотренный выше, не является универсальным и, очевидно, имеется несколько вариантов, отличающихся между собой по динамике появления симптоматики панических атак, тревоги ожидания и агорафобии. От одной трети до половины больных страдают паническим расстройством с агорафобией, хотя в общемедицинской практике агорафобия часто встречается в чистом виде.

Коморбидность панических расстройств очень высока. У 56-65% больных паническим атакам сопутствует рекуррентная депрессия (Lydiard R.V., 1994). Примерно у одной трети больных она начинается до манифестации панических проявлений. Некоторые больные склонны "лечить" свою тревожно-фобическую симптоматику алкоголем или формирующими токсикоманическую зависимость средствами. У больных психиатрических учреждений паническому расстройству в 15-30% случаев сопутствует социальная фобия, в 8-10% - обсессивно-компульсивное расстройство, в 10-20% - специфические или простые фобии и в 25% - генерализованное тревожное расстройство (Holmberg G., 1987; DSM-IV, 1994). По данным А.М.Вейна с соавт. (1994), у 30% больных развивается вторичная психопатологическая симптоматика (депрессивная, истерическая, ипохондрическая), которая значительно осложняет прогноз заболевания.

Симптоматика панических расстройств не является принципиально новой для отечественных психиатров, и расстройства с подобными переживаниями на протяжении многих лет рассматривались в рамках пограничных нервно-психических расстройств, преимущественно неврозов (Гиляровский В.А., 1935; Гуревич М.О., Серейский М.Я., 1946). Так, В.А.Гиляровский (1935) описывает подобные переживания при неврастении, хотя прибегает при этом к термину "невроз страха". Проблемой дифференциальной диагностики подобных

состояний много также занимались невропатологи (Вейн А.М. с соавт., 1981, 1988, 1994 и др.). В большинстве этих исследований рассматриваемые переживания трактовались как проявления нейроциркуляторной (вегето-сосудистой) дистонии, диэнцефальные кризы, церебральные вегетативные припадки и т.п., поскольку у подавляющего большинства больных невозможно было обнаружить очаговой неврологической симптоматики и пароксизмы тревоги возникали чаще всего в ответ на выраженное психогенное воздействие (Колосова О.А., 1967).

К особенностям панических расстройств, встречающихся в неврологической практике, следует отнести слабую выраженность чувства страха, тревоги, ("паники без паники", "нестраховые приступы"), у части больных эмоциональные проявления могут обнаруживаться в чувстве тоски и подавленности, у других раздражительностью, агрессивностью или просто внутренним напряжением. У некоторых больных в обострении присутствуют также конверсионные функционально-неврологические симптомы (ком в горле, псевдопарезы, нарушение речи и голоса) (Вейн А.М. с соавт., 1994).

В перечисленных неврологических работах основной акцент был сделан на изучении вегетативных проявлений кризов, особенностей ЭЭГ и других параклинических характеристик при этих состояниях. Значительно меньше было уделено внимания изучению собственно тревожного аффекта и его связям с другой психопатологической и сомато-вегетативной симптоматикой, что представляет особый интерес для психиатров.

В ряде психопатологических исследований (Довженко Т.В., 1991; Панкова О.Ф., 1988; Суворов А.К., 1990; Калинин В.В., Максимова М.А., 1993; Сторожакова Я.А., 1994) приводится типология синдрома панических расстройств в связи с нозологическими формами, при которых эти синдромы встречаются. Это позволило выделить заметный эндогенно-депрессивный радикал у больных в рамках МДП и нарушения мышления, сенестопатии, сенестоалгии и ипохондрические построения у больных шизофренией.

С точки зрения традиционного для отечественной психиатрии подхода к диагностике паническое расстройство представляет собой нозонеспецифический синдром, который может встречаться при ряде психоневрологических заболеваний - от неврозов до шизофрении и МДП, а также при органическом поражении головного мозга сложного генеза. Ранее подобные состояния диагностировались как вегето-диэнцефальные кризы, либо как нейроциркуляторная дистония и лечились преимущественно невропатологами и интернистами.

Очевидно, что современные операциональные диагностические критерии панического расстройства носят слишком формализованный характер. При этом сомато-вегетативные и собственно психопатологические проявления не совсем равнозначны. Это касается, в

первую очередь, таких психопатологических феноменов, как танатофобия, лиссофобия и деперсонализация, которые по своим характеристикам приближаются к симптомам, свойственным в большей степени уже "большой психиатрии", чем неврозам.

В последние годы достигнут большой прогресс в области фармакотерапии панических состояний, успехи которой позволили по-новому взглянуть на их патогенез и в корне изменить терапевтическую стратегию. Несмотря на по сути невротическую природу этих состояний, акцент в последние годы, как и при аффективных психозах, делается на методах биологической терапии и прежде всего применении антидепрессантов (Cassano G. с соавт., 1988 и др.).

Таким образом, паническое расстройство, отчасти благодаря успехам фармакотерапии, в настоящее время является достаточно хорошо изученной в мире и относительно новой для наших врачей диагностической категорией. Данные, которые говорят в пользу ее самостоятельности и правомерности выделения, можно суммировать следующим образом:

1. Отчетливая повторяемость панических атак.
2. Внезапное и обычно позднее начало панического расстройства.
3. Частое появление тревоги ожидания в интервале между приступами, а также развитие агорафобии.
4. Повышенный наследственно-генетический риск развития панического расстройства.
5. Выраженные связи с депрессией и алкоголизмом.
6. Частое наличие пролапса митрального клапана.
7. Возможность провокации приступов лактатом натрия и углекислым газом (Gorman J.M. с соавт., 1987; Klein D.F., 1994).
8. Высокая эффективность антидепрессантов.
9. Недостаточность эффекта применения традиционных бензодиазепиновых транквилизаторов.
10. Недостаточная эффективность психотерапии.

Терапия панического расстройства должна строиться с учетом его дифференциации и эффективности различных классов психотропных соединений при том или ином варианте.

Следует отметить, что существующая до сих пор у отечественных врачей практика применения при этих состояниях традиционных бензодиазепинов (диазепам, хлордиазепоксид, феназепам), реже антидепрессантов (амитриптилин) и малых нейролептиков (терален), либо комбинации этих групп препаратов не всегда приводят к стойкому и выраженному эффекту (Александровский Ю.А., 1973, 1976; Карвасарский Б.Д., 1980; Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988 и др.).

Собственно современный этап лечения тревожно-фобических расстройств берет свое начало с шестидесятых годов нашего века, когда в работах D.F. Klein, M. Fink (1962) и D.F. Klein (1964) было

показано, что антидепрессант трициклического строения имипрамин (мелипрамин, тофранил) по своей эффективности превосходит хлорпромазин при лечении больных с эпизодами острой тревоги и агорафобией. Из всех тревожных состояний авторы выделяли группу больных с паническими расстройствами, хорошо реагирующих на терапию антидепрессантами. Эта группа была гетерогенной в демографическом, психопатологическом и клиническом плане и симптоматика характеризовалась хронической тревожностью, эпизодами острой тревоги, фобиями с поведением избегания, расстройствами настроения и ипохондрическими переживаниями. D.F. Klein (1964) рассматривал панику как ядерный симптомокомплекс, определяющий всю картину заболевания и предопределяющий высокую эффективность имипрамина. В этих же работах было обнаружено, что имипрамин, купируя собственно панические атаки, не оказывает заметного влияния на тревогу ожидания. Для лечения последней более целесообразным является применение бензодиазепинов или психотерапевтических мероприятий.

В настоящее время точно установлено, что паническое расстройство хорошо поддается фармакотерапии. Однако, тактика ее применения и дифференцированные предикторы эффективности, в отличие от аффективных психозов, разработаны плохо. В основном описывается методика купирования острой панической атаки, рекомендации по длительной (профилактической) терапии освещаются мало.

Главной составляющей терапевтического успеха на любой стадии лечения является прежде всего установление точного диагноза панического расстройства. Учитывая описанные выше четкие диагностические критерии, обычно это не составляет затруднений, хотя в связи с высоким уровнем коморбидности заболевания (депрессия, другие тревожные и соматоформные расстройства, алкоголизм) иногда бывает довольно сложно вычлнить первичную патологию. Кроме того, следует исключить нередкие интеркуррентные соматические расстройства (гиперальдостеронизм, феохромоцитому, сердечно-сосудистую патологию, гипертиреоз, сахарный диабет), для чего больной подвергается тщательному физикальному и лабораторному обследованию с обязательной консультацией опытного терапевта.

После установления диагноза при купировании острой фазы заболевания выбор терапии определяется соотношением риска (возможные побочные явления и осложнения препарата) и преимуществ (способность подавления ведущей агорафобической или панической симптоматики) антидепрессанта.

На следующем этапе нужно оценить тяжесть симптоматики в динамике и уровень социальной дезадаптации. Следует учитывать количество и интенсивность приступов, степень выраженности тревоги ожидания и фобического компонента, наличие депрессивной симптоматики и ипохондрических переживаний, а также характер

наследственной отягощенности (расстройства аффективного спектра, в том числе суициды, невротические нарушения, шизофрения, алкоголизм) и реакцию на терапию в предыдущих приступах (Cassano G. с соавт., 1988; Schatzberg A.F., Bellinder J.C., 1991; Bowden C.L., 1992; Katon W., 1993). Все эти признаки являются факторами риска, определяют тяжесть и прогноз заболевания, а главное, могут помочь в дифференцированном выборе терапии. Частые и тяжелые панические атаки, в первую очередь, требуют немедленного начала адекватной терапии.

Так же, как и при лечении рекуррентной депрессии, фармакотерапию панического расстройства можно разделить на 3 основных этапа:

1) Купирование панической атаки (подавление острой тревоги, страха смерти и сомато-вегетативного симптомокомплекса) вплоть до установления ремиссии. Эта симптоматика обычно полностью уходит в течение 4-6 недель терапии, но может потребоваться и 2-3 месяца.

2) Долечивающая или стабилизирующая терапия направлена на закрепление результатов, полное восстановление уровня социальной адаптации, предотвращение ранних рецидивов симптоматики и, главное, преодоление агорафобических проявлений, т.е. тревоги ожидания и поведения избегания. Этот этап обычно длится 4-6 месяцев, и здесь очень важную роль играет подключение адекватной психотерапии.

3) Профилактическая (длительная) терапия, направленная на предотвращение развития новых (повторных) эпизодов (рецидивов) и поддержание устойчивой ремиссии. Она может проводиться неопределенно долгое время, но не менее года, чтобы можно было оценить результаты профилактики.

Уже при первом знакомстве с больным и составлении плана лечения врач должен обязательно учитывать и его отдаленные перспективы.

Поскольку панические атаки являются центральным, пусковым звеном в механизме тревожно-фобических расстройств, основной акцент в терапии должен быть сделан на блокаде панической симптоматики. Наиболее широко в этих целях в настоящее время используются четыре группы психотропных средств:

- 1) трициклические антидепрессанты;
- 2) селективные серотонинергические антидепрессанты;
- 3) ингибиторы MAO обратимого и необратимого действия;
- 4) мощные бензодиазепиновые (преимущественно триазоловой структуры) транквилизаторы - альпразолам (ксанакс, кассадан), адиазолам (дерацин) или клоназепам (ривотрил, антелепсин, клопиклон).

Последние средства, как было показано ранее (см. табл. 1.2 и 1.4.3), также обладают определенной тимоаналептической активностью.

Терапия трициклическими антидепрессантами больных паническим расстройством в историческом плане была первой (Klein D.F., Fink M., 1962; Klein D.F., 1964). При этом среди всего многообразия препаратов для лечения панического расстройства больше всего применяли имипрамин и кломипрамин, которые приводили к значительному улучшению состояния (Allsopp L. с соавт., 1984; Charney D.S. с соавт., 1986; Modigh K., 1987; Bowden C.L., 1992 и др.).

Результаты многочисленных сравнительных исследований этих препаратов с плацебо показали их несомненное преимущество: если имипрамин в целом оказался эффективным у 48-100%, то плацебо - у 32-78% (Zitrin C.M. с соавт., 1983; Mavissakalian с соавт., 1985; Liebowitz M.R., 1985 и др.). Из этого можно сделать вывод о довольно высоких возможностях психотерапевтического воздействия при панических атаках. Сравнительные исследования установили также преимущество имипрамина над хлордиазпоксидом (Kann R.S. с соавт., 1986), а кломипрамина над диазепамом (Allsopp L. с соавт., 1984 и др.). В большинстве работ подчеркивается, что влияние имипрамина на тревогу ожидания и фобическую симптоматику было менее выражено и развивалось в более отставленные сроки, чем собственно антипанический эффект.

Кломипрамин (анафранил, гидифен) для терапии панического расстройства стал применяться сравнительно недавно, однако, по своей антипанической эффективности не только не уступает имипрамину, но и превосходит его в некоторых аспектах, в частности, по скорости наступления эффекта, купированию тревоги ожидания и ситуационных панических атак (Cloger S. с соавт., 1981; Cassano G. с соавт., 1988 и др.). В этой связи следует напомнить, что кломипрамин среди трициклических антидепрессантов обладает максимальной способностью в отношении блокады обратного захвата серотонина. Вместе с тем триптофан, как оказалось, не потенцирует действие кломипрамина в плане его влияния на поведение избегания, фобические переживания и частоту приступов (Pecknold J.C. с соавт., 1982). Это позволяет думать, что терапевтический эффект кломипрамина связан не столько с влиянием на серотонинергические структуры, сколько с воздействием его метаболита дезметилкломипрамина на норадренергические системы мозга.

Среди других гетероциклических антидепрессантов, которые оказывают терапевтический эффект в лечении панического расстройства, следует назвать дезипрамин (петилил, пертофран), нортриптилин (авентил, нортрилен) и амитриптилин, а также тетрациклический препарат - мапротилин (лудномил) (Cassano G. с соавт., 1988; Lydiard R.B., 1987; Liebowitz M.R., 1989; Kalus O. с соавт., 1991 и др.). Эти препараты также оказывают преимущественно норадренергическое влияние.

Специальное исследование по применению кломипрамина у больных с симптоматикой панического расстройства, проведенное в нашей клинике (Калинин В.В., Максимова М.А., 1993), показало, что к концу 1-го месяца терапии улучшение состояния наступило более, чем у половины больных. Улучшение состояния у них отмечалось практически с самого начала курса терапии кломипразином. Так, если частота приступов в месяц до начала терапии у них в среднем составляла 10, то через месяц лечения приступы практически ликвидировались.

В структуре психических переживаний этих больных часто можно было выделить отчетливый эндоморфный депрессивный радикал в виде тоскливого аффекта с суточными колебаниями настроения. Течение заболевания по сравнению с группой больных без эффекта имело более легкий характер (меньшая частота приступов и значительно меньшая выраженность вегетативной симптоматики), но выраженность психических проявлений панических атак - лиссофобии (манифобии) и деперсонализационно-дереализационных расстройств была более высокой, чаще встречалась агорафобия, а длительность заболевания в целом с учетом депрессивных переживаний превышала таковую у нонреспондеров. Иными словами, у больных с хорошей реакцией на кломипразин к симптоматике панических атак довольно быстро присоединялась депрессия, имеющая отчетливые черты "эндогенности". У больных с недостаточной эффективностью кломипрамина аффективные колебания если и имели место, то носили скорее атипичный характер, протекали без заметной суточной ритмики. Депрессия в этих случаях чаще имела вторичный характер и была лишена атрибутов "эндогенности". В то же время на протяжении всего заболевания у этих больных преобладали жалобы псевдосоматического или конверсионного характера, что позволяет говорить о явлениях так называемой соматизации.

Результаты проведенного исследования убедительно продемонстрировали неоднородность диагностической категории панического расстройства относительно реакции на проводимую терапию кломипразином. Больные, изначально хорошо реагирующие на кломипразин, имеют сходство с больными эндогенной депрессией, что позволяет предположить диагноз латентно текущих МДП или циклотимии, замаскированных клинической картиной панических атак. Другой подтип панического расстройства, плохо реагирующий на терапию кломипразином, отличается выраженностью сомато-вегетативной симптоматики. Эти больные редко испытывают переживания агорафобии, а поведение избегания, если и возникает, то не носит столь сильно выраженного характера, как в первом случае. Кроме того, для них не характерны собственно психопатологические переживания высокой степени интенсивности. Тревожный аффект отличается преимущественно сомато-вегетативным компонентом, а не

психопатологическим, что позволяет говорить об особом, алекситимическом варианте панического расстройства. Депрессивная симптоматика если и возникает у больных этого подтипа, то носит вторичный, атипичный характер. Таким образом, второй подтип панического расстройства в большей степени приближается к диагнозу ипохондрического развития или "соматоформного расстройства" согласно классификации DSM-IV.

Опираясь на полученный опыт, можно дать несколько практических рекомендаций относительно назначения трициклических антидепрессантов при паническом расстройстве.

Их применение, в первую очередь, должно проводиться у больных с большим удельным весом психопатологических расстройств и прежде всего депрессивной симптоматики. Установлено, что антипаническое действие трициклических антидепрессантов развивается значительно быстрее собственно тимоаналептического и для получения эффекта требуются меньшие дозы. Начинать лечение следует с малых доз порядка 12,5-25 мг/сут, в дальнейшем постепенно повышая дозы до переносимого уровня (в среднем на 12,5-25 мг в 3-4 раза). Обычно средняя эффективная доза составляет 150-200 мг/сут и редко достигает 300-350 мг/сут. В случае хорошей реакции довольно быстро наступает снижение частоты атак, редуцируется тревога ожидания и фобические переживания. Наряду с этим выравнивается настроение больных - уменьшается выраженность депрессии, нормализуется сон.

Однако, как показывает клинический опыт, примерно у половины больных с первых дней применения трициклических антидепрессантов наступает усиление тревожной и особенно вегетативной симптоматики (сердцебиение, тахикардия, гипертензия, тремор, диспноэ), что учащает появления панических атак. Это часто служит препятствием для проведения дальнейшей терапии, хотя у некоторых больных впоследствии может быть достигнут хороший эффект. Поэтому иногда говорят о бифазном характере действия трициклических антидепрессантов при панических атаках. Чтобы избежать преждевременной отмены препарата, в случае развития этих явлений рекомендуется добавить к схеме терапии транквилизаторы бензодиазепинового ряда (диазепам - 5-10 мг, феназепам - 0,5-1 мг), что приводит к уменьшению выраженности обострения и позволяет дожидаться несколько отставленного эффекта антидепрессанта. Значительное улучшение обычно развивается в течение 3-5 недель лечения. Лечение трициклическими антидепрессантами продолжают на протяжении нескольких месяцев. Примерно через 3-4 месяца терапии, если была достигнута стабилизация состояния, начинают снижение уровня доз, которое проводят на протяжении 1-2 месяцев. В дальнейшем решают вопрос о проведении более длительной, профилактической терапии.

Обычно чем больше изначально выражен психический компонент тревоги и больше представлены фобические переживания, тем лучшего эффекта трициклических антидепрессантов можно ожидать при паническом расстройстве. Существенно, что эскалация приступов паники у этого контингента больных в начале лечения, как правило, не возникает.

Напротив, при более сильной представленности собственно вегетативных признаков по сравнению с психическими трициклические антидепрессанты практически всегда вызывают эскалацию симптоматики с самого начала применения. Вопрос о целесообразности продолжения лечения ими этих больных должен решаться индивидуально. В некоторых случаях возникает вопрос о замене препарата и, как правило, средством выбора в подобной ситуации становятся альпразолам (ксанакс, кассадан) или ингибиторы МАО.

Основными недостатками трициклических антидепрессантов при лечении панических расстройств являются отставленный эффект и выраженные побочные явления (см. табл. 1.6.1), которые встречаются у 84% больных (Noyes с соавт., 1989) и могут маскировать многие симптомы панической атаки. Это особенно касается нарушений, связанных с гиперстимуляцией симпатической нервной системы - ажитация, сердцебиение, гипергидроз, тремор, головокружения и т.д. Вместо обычной ортостатической гипотензии больные с паническими атаками могут давать парадоксальное повышение артериального давления (Taylor С.В. с соавт., 1990). Достаточно неприятными для этой категории больных являются и холинолитические побочные эффекты, а при длительном применении - расстройства половой сферы и увеличение веса тела.

Многих этих недостатков лишено новое поколение антидепрессантов - селективные ингибиторы пресинаптического захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам), которые также обнаружили достаточно высокую эффективность при панических атаках (Charney D.S. с соавт., 1986; Gorman J.M. с соавт., 1987; Mavissakalian M. с соавт., 1987; Westenberg H.G.M., den Boer J.A., 1989; Schneider F.R. с соавт., 1990; Bowden C.L., 1992; Humble M., Wistedt B., 1992; Westenberg H.G.M., 1994) и могут быть особенно полезны при длительной профилактической терапии. Основная проблема их применения заключается в том, что у большинства больных в первые недели терапии происходит гиперстимуляция (появление раздражительности, бессонницы, нервозности) и парадоксальное усиление тревоги и панической симптоматики (Gorman J.M. с соавт., 1987; Den Boer J.A. с соавт., 1988). Такие же явления нередко наблюдаются при применении небольших доз кломипрамина или амитриптилина. Биологические механизмы этого феномена представляются недостаточно ясными, но, вероятно, связаны с излишней стимуляцией серотониновых ауторецепторов,

чувствительность которых повышена у больных паническим расстройством (Humble M., Wistedt B., 1992). Это приводит к временной блокаде серотонинергической нейротрансмиссии. Методика применения серотонинергических антидепрессантов при панических атаках не отличается от таковой при депрессии. Как правило, используется применение стандартных доз препаратов (см. табл. 1.3), однако, начальные дозы минимальны (например, для флуоксетина и циталопрама составляют 5 мг/сут, для сертралина 25-50 мг/сут, для флувоксамина 50 мг/сут) и темп их наращивания крайне постепенный - в течение 2 недель доза доводится до средней. В последующем даже при длительной терапии доза не меняется.

Интересно, что другие избирательные антидепрессанты нового поколения с дофаминергическим механизмом действия (например, бупропион) оказались совершенно неэффективны при реакциях паники (Sheehan D.V. с соавт., 1983).

Явления ранней экзакербации тревоги значительно реже встречаются при применении ингибиторов МАО. Эффект необратимых ингибиторов МАО (фенелзин, ниламид) при панических реакциях проявляется, главным образом, в отношении поведения избегания (агорафобии), собственная симптоматика панической атаки редуцируется в меньшей степени (Kelly D. с соавт., 1970; Sheehan D.V., Soto S., 1987; Bowden C.L., 1992 и др.). Поэтому обычно ингибиторы МАО применяют у больных с противопоказаниями к трициклическим антидепрессантам, а также в тех случаях, где нужно прежде всего оказать воздействие на агорафобические проявления или у больных с сопутствующей депрессивной или булимической симптоматикой. Кроме того, необратимые ингибиторы МАО вызывают значительные побочные эффекты и серьезные лекарственные взаимодействия (см. главу 1.6) и их применение вызывает необходимость соблюдения диеты с исключением тираминсодержащих продуктов.

Новое поколение обратимых и селективных ингибиторов МАО типа А (пиразидол, бефол, моклобемид, брофаромин и др.) лишено этих отрицательных сторон. Однако, опыт их применения при паническом расстройстве по сравнению с трициклическими антидепрессантами или бензодиазепиновыми производными весьма ограничен. Имеется лишь несколько сообщений о положительном применении моклобемида (аурорикс) (Berger P. с соавт., 1991) и брофаромина (Ozdoglar A. с соавт., 1989; Garcia-Dorreguero D. с соавт., 1991). Причем в одном исследовании последний не уступал кломипрамину по глобальной эффективности, но превосходил его в отношении редукции агорафобической симптоматики (тревоги ожидания и поведения избегания), а также вызывал значительно меньше побочных явлений (нарушения сна, головные боли и тошнота и др.) (Bakish D. с соавт., 1993). Наш собственный скромный опыт использования пиразидола у таких больных в целом согласуется с этими результатами. Единственным отличием в методике применения

у таких больных по сравнению с депрессиями является крайне медленный темп наращивания дозы (титрование) до максимально переносимой, т.к. большинство больных с паническими атаками крайне чувствительны к любой психотропной терапии. Поэтому дозы моклобемиды или пиразидола в начале терапии не должны превышать 25-50 мг/сут с последующим еженедельным увеличением на 50 мг/сут. Очевидно, что применение обратимых ингибиторов МАО при паническом расстройстве, в том числе отечественных препаратов (пиразидол, инказан, индопан, сиднофен, бифол, тетриндол), нуждается в дополнительном изучении.

Совершенно новое слово в терапию панических расстройств внесло введение в широкую практику альпразолама (ксанакс, кассадан, рестил, неурол, альзолам и др.) и адиназолама (дерацин), триазолом-овых производных бензодиазепина, которые многими рассматриваются как атипичные или переходные антидепрессанты (см. главу 1.4 и главу 2.2.3).

До недавнего времени считалось, что транквилизаторы бензодиазепинового ряда при паническом расстройстве воздействуют преимущественно на тревогу ожидания при незначительном влиянии на собственно симптоматику атаки (Klein D.F., 1964; Kelly D. с соавт., 1970; Allsopp L. с соавт., 1984; Kahn R.S. с соавт., 1986 и др.). Снижая выраженность агорафобии и вегетативной симптоматики приступов, они оказались не в состоянии предупреждать появление новых панических атак, в связи с чем им отводилась второстепенная роль при лечении подобных состояний. Отношение к бензодиазепиновым производным резко изменилось с появлением на фармацевтическом рынке альпразолама.

Сначала в отдельных исследованиях (Sheehan D.V. с соавт., 1984; Charney D.S. с соавт., 1986; Tesar G.E. с соавт., 1987; Fyer A.J. с соавт., 1987; Cassano G. с соавт., 1988 и др.), а затем в широкомасштабных мультицентровых исследованиях (Ballenger J.C. с соавт., 1988; Noyes R. с соавт., 1988; Pecknold J.C. с соавт., 1988 и др.) убедительно была показана высокая эффективность (85-90%) альпразолама при паническом расстройстве. Детальный обзор всех исследований по применению альпразолама у 3574 больных в сравнении с различными бензодиазепинами, транквилизаторами был недавно дан Jonas J.M., Cohen M.S. (1993).

В отличие от антидепрессантов, препарат действует практически сразу - уже в течение первой недели лечения половина больных отмечает существенное облегчение состояния. Альпразолам подавляет одновременно оба компонента панического расстройства, т.е. как тревогу ожидания и поведение избегания (агорафобический компонент), так и психопатологические и сомато-вегетативные проявления самой атаки (панический компонент), а также предотвращает развитие как спонтанных, так и ситуационных панических атак. Кроме

того, он практически не вызывает побочных явлений, т.е. при применении в небольших дозах (до 4-6 мг/сут) обладает очень хорошей переносимостью. По сравнению с антидепрессантами препарат не вызывает также экзacerbации тревоги на ранних этапах лечения, но в то же время обнаруживает отчетливый тимоаналептический эффект при купировании сопутствующей депрессивной симптоматики, который, однако, развивается позднее антипанического (не ранее, чем через 2-3 недели терапии). Вместе с тем альпразолам не лишен некоторых обычных для бензодиазепиновых производных недостатков, как, например, появление, особенно в первые дни терапии, излишней седации (сонливости, слабости, утомляемости, атаксических расстройств, некоторой идеаторной заторможенности, незначительных изменений памяти), возможность развития явлений зависимости (токсикомании) и синдрома "отмены" (до 30% больных), а также необходимость частого (3-4-разового) приема препарата вследствие его относительно короткого периода полувыведения (антидепрессанты, как правило, назначаются 1 раз в сутки). Последние три обстоятельства существенно ограничивают возможности проведения длительной профилактической терапии. Поэтому у больных с факторами риска - нарушениями личности или токсикоманическими тенденциями, включая злоупотребление алкоголем, а также при наличии наследственной отягощенности токсикоманическими зависимостями, длительного применения альпразолама следует избегать.

Клинические испытания альпразолама при панических расстройствах в нашей клинике в основном подтвердили эти данные. Эффект препарата развивался с первых дней его применения. К концу первой недели лечения в группе респондеров симптоматика редуцировалась в среднем на 70%. Терапевтический эффект препарата обнаруживался прежде всего в отношении симптоматики тревоги ожидания и блокады панических атак, а также соматоформных проявлений. В меньшей степени было выражено влияние на поведение избегания и примерно у 40-50% респондеров оставался легкий фобический компонент, который в той или иной степени влиял на поведение больных в последующем. Наконец, можно отметить и самостоятельный тимоаналептический эффект альпразолама, который не был связан с антипаническим действием и выражался в нормализации аффекта, редукции гипотимического фона, легкой активации больных, выравнивании суточных колебаний аффекта. К несомненным преимуществам препарата следует отнести и то, что ни в одном случае он не вызывал усиления вегетативно-тревожной симптоматики, которое отмечалось примерно у половины больных при лечении кломипрамином.

Следует иметь в виду, что при сильном обсессивно-фобическом компоненте в структуре панического расстройства альпразолам не приводит к выраженному эффекту. В этих случаях можно наблюдать

расщепление синдрома: исчезают панические атаки, уменьшается выраженность тревоги ожидания, но сохраняется агорафобический компонент. Таким больным более целесообразно рекомендовать применение кломипрамина.

В целом сравнение кломипрамина и альпразолама показывает, что несмотря на общность антипанического действия в структуре психотропного эффекта этих препаратов имеются существенные отличия. Так, кломипрамин оказывает терапевтический эффект при паническом расстройстве, в основном за счет воздействия на тимический и особенно на фобический и даже обсессивно-фобический компонент. Другими словами, эффект при лечении кломипрамином носит вторичный, опосредованный характер за счет влияния на обсессивно-фобическое ядро синдрома. Напротив, альпразолам оказывает первичное воздействие на тревогу ожидания, блокирует панические атаки и редуцирует соматоформные переживания. Фобический компонент редуцируется, по-видимому, вторично.

Среди других предикторов плохой эффективности альпразолама были обнаружены: высокая частота приступов паники и алекситимия (т.е. неспособность больных адекватно выразить или рассказать о своих переживаниях) (Калинин В.В., Максимова М.А., 1993). При этом чем больше была ее выраженность, тем отмечалась более высокая частота панических атак, тем хуже была социальная адаптация больных и тем худшего эффекта от альпразолама можно было ожидать. Высокая частота приступов соответствовала алекситимическому типу личности и положительно коррелировала с фактором тревоги и соматоформной симптоматикой. Иначе говоря, при высокой частоте приступов правомерно ожидать выраженное участие так называемой соматической тревоги и, следовательно, плохого терапевтического эффекта альпразолама. Напротив, низкая выраженность соматической тревоги будет указывать на неалекситимический вариант панического расстройства, при котором правомерно ожидать хорошего эффекта альпразолама.

В практическом плане лечение альпразоламом больных паническим расстройством следует начинать с дозы 0,25-0,5 мг/сут, проводя постепенное повышение уровня доз на 0,25-0,5 мг через каждые 3 дня. Следует обращать внимание на переносимость препарата и на динамику основных проявлений панического расстройства - главным образом, характер и частоту панических атак. Так, быстрая редукция частоты атак и снижение выраженности тревоги ожидания свидетельствуют об общем положительном эффекте препарата. Однако, если в дальнейшем наступает возобновление приступов, то это говорит о недостаточности дозировки и служит сигналом к ее повышению. С другой стороны, нарастание седации, вялость, сонливость в дневное время могут указывать на чрезмерные дозировки. Обычно чем больше изначально выражена симптоматика

панических атак и их частота, тем меньше вероятность возникновения побочных эффектов в виде седации, сонливости, заторможенности и тем в больших дозах может применяться альпразолам. Средние дозы составляют 4-6 мг/сут. Повышение дозы свыше 6 мг/сут не является целесообразным, и его можно проводить лишь в отдельных случаях, т.е. при упорном персистировании симптоматики и хорошей переносимости препарата. Лечение следует продолжать на протяжении 4-6 месяцев, обращая внимание на блокаду атак и тревоги ожидания. Больные обычно сами проявляют инициативу в плане восстановления социальной реадaptации, предпринимают попытки работать, начинают пользоваться общественным транспортом, что связано с вторичным уменьшением выраженности агорафобических переживаний.

По истечении 4-6 месяцев терапии и при хорошей реадaptации больных следует начать постепенное снижение суточной дозы альпразолама, уменьшая ее на 0,5 мг каждую неделю. Режим постепенного снижения дозы обусловлен возможностью возобновления симптоматики панических атак, тревоги ожидания и развития синдрома "отмены" при резком снижении доз.

Помимо альпразолама, при паническом расстройстве могут быть эффективны и другие мощные транквилизаторы, особенно адиназолам (дерацин) и клоназепам (ривотрил, антелепсин), в меньшей степени лоразепам (ативан, мерлит), феназепам, диазепам и по некоторым данным буспирон (буспар). Изложение особенностей их действия выходит за рамки данной книги. Следует лишь упомянуть, что в изолированном виде бензодиазепиновые транквилизаторы редко оказывают значительный эффект на панические атаки, в основном редуцируется тревога ожидания, а также отмечаются определенные вегетостабилизирующий и миорелаксирующий эффекты. Вместе с тем анксиолитики могут играть существенную вспомогательную роль при сочетании с трициклическими антидепрессантами. При этом транквилизаторы (например, феназепам - 2-3 мг/сут, диазепам - 5-10 мг/сут) используют в виде своеобразной "премедикации" или вводной терапии в течение 1-2 недель до начала лечения кломипрамином или имипрамином. Это способствует уменьшению интенсивности тревоги ожидания. Наряду с этим блекнет и картина панических атак, которые протекают на редуцированном уровне без острого психопатологического компонента. С помощью такой "анксиолитической премедикации" часто удается избежать экзацербации тревожной и вегетативной симптоматики на ранних этапах терапии трициклическими антидепрессантами. Такую же тактику можно избрать и при сочетанном применении альпразолама с трициклическими антидепрессантами, только в этом случае его не отменяют с началом тимоаналептической терапии.

Таким образом, при дифференцированном выборе терапии для лечения панического расстройства нужно учитывать следующие основные клинические положения. Во-первых, следует оценить интенсивность и частоту панических атак. При этом если речь идет о ежедневных приступах высокой интенсивности, то назначение трициклических и серотонинергических антидепрессантов в виде монотерапии не будет оправданным, поскольку имеется значительный риск эскалации симптоматики тревоги и учащения приступов. Во-вторых, следует оценить структуру панических атак и ориентировочно взвесить удельный вес собственно психопатологических, с одной стороны, и сомато-вегетативных переживаний, с другой. Если в структуре приступов будут преобладать психопатологические переживания, такие как лиссофобия, деперсонализация-дереализация, а само расстройство будет включать выраженную агорафобию и другие фобические расстройства, либо даже обсессивную симптоматику, то больным такого типа в наибольшей мере показан кломипрамин или имипрамин, а также ингибиторы МАО. Напротив, если структура панических атак исчерпывается вегетативными проявлениями, а психопатологические переживания отсутствуют, либо выражены в незначительной степени, то препаратами выбора становятся триазоловые бензодиазепины (альпразолам, адиназолам).

Если исходить из традиционных нозологических представлений о месте панического расстройства как синдрома в структуре того или иного заболевания (нозологической формы), то при выборе монотерапии нужно учитывать несколько положений. При развитии панических атак в рамках МДП или циклотимии, либо даже малпрогредиентной шизофрении, когда клиническая картина богата психотическими феноменами (страх сойти с ума, депрессия, деперсонализация, тревога и др.), наиболее эффективны большие антидепрессанты кломипрамин и имипрамин. Их значение еще более возрастает при приближении картины панического расстройства к меланхолическому раптусу. Кломипрамин, селективные серотонинергические препараты и ингибиторы МАО являются также средством выбора при выраженном агорафобическом компоненте либо при наличии других сопутствующих фобий или obsessions, которые тематически могут быть не связаны с агорафобией, т.е. при большом удельном весе идеаторных навязчивостей в рамках вялотекущей шизофрении, циклотимии и МДП.

При паническом расстройстве, возникающем в структуре невроза (в традиционном понимании для отечественных психиатров), значение кломипрамина и особенно серотонинергических антидепрессантов велико в случае диагноза "невроза навязчивых состояний", но снижается при астеническом неврозе и истерии. Здесь возрастает роль альпразолама и ингибиторов МАО. Ипохондрические развития

личности с картиной панического расстройства, которые феноменологически совпадают с соматоформными расстройствами по классификации DSM-IV, также больше требуют назначения альпразолама или других бензодиазепиновых производных.

Альпразолам как бы занимает промежуточное место между типичными антидепрессантами и типичными транквилизаторами и фактически является переходным препаратом между этими двумя классами соединений. Его эффективность возрастает при панических расстройствах, в которых, независимо от нозологической принадлежности, наряду с выраженной вегетативной симптоматикой встречаются, например, вторичная депрессия с эндогенным радикалом или нерезкая агорафобия.

В практическом плане можно следовать следующему более простому правилу: чем больше выражен фобический или даже обсессивный компонент, тем лучшего эффекта можно ожидать от всех групп антидепрессантов. Напротив, при преобладании в клинической картине панического расстройства вегетативных и соматоформных проявлений назначать антидепрессанты в виде монотерапии представляется нецелесообразным. Это особенно касается классических трициклических и серотонинергических антидепрессантов, которые могут вызвать обострение симптоматики. В этих случаях средством выбора является альпразолам, который можно применять в изолированном виде, либо с последующим присоединением антидепрессантов.

Лечение антидепрессантами следует продолжать на протяжении 4-6 месяцев, а иногда и до года. После этого начинают постепенное снижение суточной дозы препаратов, постоянно контролируя состояние больного. Обычно возобновление атак или агорафобии является индикатором недостаточного уровня доз, и в этих случаях их следует снова повысить. В случае возобновления панической симптоматики в течение ближайшего года следует рассмотреть вопрос о проведении длительной, профилактической терапии. Назначение профилактической терапии определяется многими причинами, но главными из них являются частые обострения, непрекращающиеся агорафобические проявления и значительная социальная дезадаптация, т.е. прогрессирующий характер заболевания. Еще одним показанием к длительной терапии антидепрессантами является развитие коморбидных расстройств, прежде всего депрессии. При выборе препарата для длительной терапии нужно учитывать прежде всего спектр его побочных эффектов и переносимость конкретным больным. Предпочтение, по-видимому, следует отдавать вторичным аминам (дезипрамин, тримипрамин, нортриптилин, азафен), серотонинергическим антидепрессантам или обратимым ингибиторам МАО. Точные данные о количестве больных, нуждающихся в длительной терапии, отсутствуют. По мнению некоторых авторов, на протяжении года ее

следует проводить минимум 40% больных, а 20-40% нуждаются в проведении неопределенно долгой профилактической терапии (Modigh K., 1989; Schatzberg A.F., Ballenger J.C., 1991; Katon N., 1993). Уровень числа отказов или самопроизвольной отмены длительной терапии у больных паническим расстройством несколько ниже, чем при депрессиях. Если в процессе длительной терапии и при снижении дозы антидепрессанта не наблюдается обострения симптоматики, то редукцию дозировок можно продолжить и постепенно полностью отменить препарат. С учетом большого значения плацебо-эффекта в становлении ремиссии и с целью профилактики нарушений режима терапии применение антидепрессантов у больных паническим расстройством следует обязательно подкреплять адекватными психотерапевтическими мероприятиями.

СОЦИАЛЬНАЯ ФОБИЯ

Наиболее близко по своей феноменологии к агорафобии и паническим атакам примыкает понятие социальной фобии. Под ней понимают упорную иррациональную боязнь исполнения каких-либо общественных действий (например, публичных выступлений), либо действий, сопровождаемых вниманием со стороны посторонних лиц (боязнь пользоваться местами общепита, общественным туалетом, невозможность заниматься чем-либо при наблюдении со стороны и т.п.), либо даже просто встреч с незнакомыми людьми и лицами противоположного пола. При социальной фобии, в отличие от панического расстройства, всегда существует четкая, как правило, единственная, ситуационная причина, запускающая каскад психоэмоциональных проявлений, которые на высоте могут быть неотличимы от панических атак (покраснение лица, тахикардия, сердцебиение, потливость, тремор, диспноэ и др.). Тревога ожидания и поведение избегания также являются неизменными атрибутами социальной фобии и чаще всего возникают в связи с возможностью попадания в ситуацию наблюдения со стороны посторонних лиц. Многие признаки социальной фобии, такие как страх перед публичными выступлениями, присутствуют у здоровых лиц, поэтому диагноз выставляется лишь в том случае, если тревога вызывает значительный дискомфорт, а фобические переживания оцениваются как чрезмерные и необоснованные.

Таким образом, по своим феноменологическим проявлениям социальная фобия напоминает паническое расстройство и отличие заключается в основном в наличии устойчивой социальной ситуации, вызывающей это состояние. Подобный тип расстройства ранее в отечественной психиатрии рассматривался в рамках "невроза ожидания" (Гиляровский В.А., 1935), либо как результат декомпенсации у личности тревожно-мнительного типа (Александровский Ю.А., 1976).

В качестве самостоятельной диагностической категории социальная фобия редко распознается врачами. Обычно ее проявления рассматриваются в рамках простых фобий, личностной патологии (генерализованная форма) или как крайний вариант культуральной стыдливости.

Распространенность социальной фобии в популяции варьирует от 3 до 13%. Она чаще всего наблюдается у одиноких женщин молодого возраста с низким социоэкономическим статусом (Lydiard R.V., 1994).

Заболевание, как правило, начинается в позднем детском или раннем пубертатном возрасте и принимает хроническое течение, хотя редко приводит к серьезной социальной дезадаптации. Социальная фобия может развиваться как вторичное нарушение в рамках панического расстройства, а также очень часто предшествует его развитию или развитию других психических нарушений (депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, токсикомании, соматизированного расстройства). Так, коморбидность с рекуррентной депрессией составляет более 50% (Lydiard R.V., 1994), что значительно осложняет социальный и терапевтический прогноз, в частности в несколько раз возрастает суицидальный риск. Генерализованная форма социальной фобии (при распространенности страхов на многие публичные ситуации) очень часто сочетается с тревожным (уклоняющимся) типом личности.

Традиционно социальная фобия рассматривается как состояние, более подходящее для психотерапевтической коррекции (Marshall J.R., 1992). Выделение ее в качестве самостоятельной диагностической категории способствовало развитию фармакотерапевтических методов лечения. До последнего времени основную роль среди них играли бета-блокаторы, купирующие вегетативные проявления тревоги, и анксиолитики (бензодиазепиновые транквилизаторы). Их эффективность, однако, была весьма умеренной и касалась в основном временного купирования ситуационных тревожно-вегетативных проявлений (Noyes R., 1987; Liebowitz M.R. с соавт., 1991; Marshall J.R., 1992 и др.). Современный этап психофармакотерапии социальных фобий включает применение трех групп средств с тимоаналептической активностью:

- 1) ингибиторы MAO (обратимые и необратимые);
- 2) серотонинергические антидепрессанты;
- 3) триазоловые бензодиазепины (альпразолам, адиназолам).

Необратимые ингибиторы MAO (фенелзин), применяемые обычно при атипичных депрессиях и так называемой "истероидной дисфории" (их симптоматика часто перекрывается с социальной фобией), обнаружили высокую эффективность (64% больных) при социальной фобии и существенно превосходили в этом отношении бета-блокаторы (атенолол) (Liebowitz M.R. с соавт., 1991). Особенно хороший

эффект авторы отмечали при генерализованной форме. Близкий уровень эффективности фенелзина (нардил) и транилципромина (трансамин) при социальных фобиях был обнаружен и в других исследованиях (Gelernter C.S. с соавт., 1991; Versiani M.C., 1992). Главным ограничивающим фактором их более широкого применения является значительное число побочных явлений и лекарственных взаимодействий (см. главу 1.6), а также тираминовые пищевые реакции.

Этих отрицательных явлений, как известно, лишены обратимые ингибиторы МАО типа А (пиразидол, моклобемид, брофаромин и др.). К настоящему моменту проведено несколько плацебо-контролируемых исследований моклобемида (Versiani M. с соавт., 1992; Liebowitz M.R. с соавт., 1993) и брофаромина (Van Vliet I.M. с соавт., 1992; Fahlen T. с соавт., 1993), которые показали сходную эффективность (65-80%) и отсутствие существенных побочных явлений даже при длительном (6 месяцев) применении. Значительно уменьшалась частота эпизодов, а также выраженность тревоги ожидания. Оценка эффективности при этой патологии отечественных селективных ингибиторов МАО (пиразидол, инказан, бефол, тетриндол и др.) нуждается в дополнительном изучении.

В последнее время было проведено несколько открытых исследований, обнаруживших также положительный результат серотонинергических антидепрессантов при социальной фобии (Delito J.A., Stam M., 1989; Schneider F.R. с соавт., 1992; Van Ameringen M. с соавт., 1993). Наиболее хорошо изучено действие флуоксетина (прозак). При применении в дозах 20 мг/сут препарат у большинства больных в течение нескольких недель уменьшал выраженность тревожной симптоматики, не вызывая при этом явлений гиперстимуляции и экстазирования состояния, как при паническом расстройстве. Однако, достаточно часто отмечались желудочно-кишечные побочные явления, которые препятствовали проведению более длительной терапии. По данным Lydiard R.V. (1994), лучшей толерантностью и эффективностью обладали сертралин и пароксетин.

Механизм действия антидепрессантов при социальной фобии остается недостаточно ясным. Классические трициклические антидепрессанты (кломипрамин) оказывают умеренный или слабый эффект (Beaumont G., 1980; Allsopp L. с соавт., 1984) даже после усиления их серотонинергического воздействия триптофаном (Pecknold J.C. с соавт., 1982). Liebowitz M.R. с соавт. (1993) предположил, что при этой патологии больше задействованы дофаминергические структуры. Это, однако, явно противоречит эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

И, наконец, достаточно высокую эффективность при социальной фобии, превышающую эффект обычных бензодиазепинов, показал альпразолам (ксанакс, кассадан) при применении в дозах от

2-6 мг/сут (Lydiard R.B. с соавт., 1988; Perich J., Yates W., 1988; Gelernter C.S. с соавт., 1991; Marshall J.R., 1992 и др.). Препарат активно подавлял тревожные переживания и улучшал настроение больных.

В целом принципы дифференцированной фармакотерапии и методика применения антидепрессантов при социальной фобии совпадают с таковыми при паническом расстройстве. Одним из главных условий успешной терапии является крайне медленный темп наращивания доз (титрование). Несмотря на быстрое уменьшение выраженности тревожных переживаний и сомато-вегетативного симптомокомплекса, а также снижение чувствительности к межперсональным взаимоотношениям и публичным ситуациям, стереотип поведения избегания обычно сохраняется в течение многих месяцев, что требует обязательного проведения дополнительной психотерапевтической работы.

ПРОСТЫЕ ФОБИИ, ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ТРЕВОЖНЫЕ И СМЕШАННЫЕ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Специфические или простые фобии представляют собой форму расстройства, диагноз которого устанавливается после исключения агорафобии и социальной фобии. Простая фобия является как бы составной частью личности тревожно-мнительной структуры и распространяется на боязнь каких-либо предметов, животных, насекомых, либо особых ситуаций (клаустрофобия, акрофобия и т.д.). Простая фобия, как правило, не сопровождается вегетативным компонентом, хотя внезапное попадание в фобическую ситуацию может спровоцировать паническую атаку.

Простые фобии, как правило, проявляются уже в детстве, но в отличие от панического расстройства характеризуются более благоприятным прогнозом и часто исчезают по мере взросления.

Лечение сводится к рациональной психотерапии (постепенное преодоление избегаемых ситуаций), применению бета-блокаторов и бензодиазепиновых транквилизаторов (особенно при страхе полетов в самолете). Роль антидепрессантов при простых фобиях не определена и должна, по-видимому, ограничиваться только коморбидными случаями (например, при сочетании с депрессией или агорафобией с навязчивостями), хотя в литературе имеются некоторые данные об эффективности amitриптилина и кломипрамина при различных фобиях (Beaumont G., 1977; Wootton L.W., 1977; Johnstone E.C. с соавт., 1980 и др.).

Генерализованное тревожное и смешанные тревожно-депрессивные расстройства представляют собой другой относительно самостоятельный вариант состояний с ведущим аффектом тревоги. Их диагностические критерии в классификации DSM-IV и МКБ-10 менее четкие, чем, например, панического расстройства и скорее построены по принципу исключения. Симптоматика

генерализованного тревожного расстройства несет черты диффузной, генерализованной и размытой тревоги средней или слабой интенсивности, для которой характерно неопределенное беспокойство, постоянное во времени. В этом состоит основное отличие от панического расстройства, при котором возникают пароксизмы тревожного аффекта чрезмерной интенсивности.

После работ З.Фрейда за этим феноменологическим вариантом тревожного состояния закрепилось название "свободно плавающей тревоги". Большинство авторов подчеркивает, что неопределенное беспокойство при генерализованном тревожном расстройстве выражается в состоянии внутреннего напряжения, предчувствия несчастья и угрозы, которые часто провоцируются реальными незначительными конфликтами и фрустрирующими ситуациями. Вместе с тем, в системе личностных координат больного подобные ситуации разрастаются до огромных проблем и представляются для больного неразрешимыми. Часто тревогу при этом сопровождает повышенная агрессивность. Постоянное внутреннее напряжение приводит к сбоям в деятельности вегетативно-эндокринной системы, которая находится в постоянном возбуждении и готовности к борьбе и бегству, что, в свою очередь (по принципу порочного круга), увеличивает состояние внутреннего напряжения. Это же относится и к опорно-двигательной системе организма. Постепенно увеличивается мышечное напряжение и повышаются сухожильные рефлексы, что лежит в основе чувства усталости и миалгий.

Большинство исследователей подчеркивает, что генерализованное тревожное расстройство не представляет единой диагностической категории, а отражает скорее особый тревожный феномен, возникающий при разных диагнозах (Den Boer J. с соавт., 1987; Holmberg G., 1989). Так, по некоторым своим феноменологическим проявлениям она близка к тревоге ожидания, характерной для панического расстройства. В то же время, в отличие от последних, генерализованные тревожные реакции характеризуются меньшим участием вегетативных проявлений, более ранним и более постепенным началом заболевания и более благоприятным прогнозом (Sanderson A. с соавт., 1990). При этом тревожная симптоматика носит тонический, а не клонический, как при панике, характер. Следует также иметь в виду, что у части больных с паническим расстройством в дальнейшем может развиваться генерализованное тревожное расстройство и наоборот (Den Boer J. с соавт., 1987).

В целом коморбидность генерализованной тревоги с другими тревожными расстройствами велика: с паническими атаками (56%), обсессивно-компульсивным расстройством (35%) и социальной фобией (32-42%) (Rouillon F., Chignon J.M., 1992). Заслуживает также упоминания точка зрения об отсутствии четких границ между генерализованной диффузной тревогой, тревожной депрессией и

дистимией (Sanderson A. с соавт., 1990). Коморбидность с депрессией, по данным разных авторов, достигает 23-87% (Rouillon F., Chignon J.M., 1992).

С точки зрения отечественной психиатрии диагноз генерализованного тревожного расстройства вообще не имеет смысла, поскольку подобные состояния в силу неспецифичности проявлений могут встречаться в рамках неврозов, психогенных реакций, декомпенсаций акцентуаций характера и психопатий тревожно-мнительного типа и т.д. (Александровский Ю.А., 1973, 1976; Карвасарский Б.Д., 1980; Личко А.Е., 1977; Смулевич А.Б., 1983 и др.).

Лечение тревоги при состояниях, укладывающихся в дефиниции генерализованного тревожного расстройства, преимущественно проводится транквилизаторами бензодиазепиновой структуры (в последнее время также и другой структуры, например, буспирон) в сочетании с психотерапией. При выборе конкретного транквилизатора следует руководствоваться, с одной стороны, выраженностью тревожного аффекта и связями тревоги с другими психопатологическими переживаниями и, с другой, силой и спектром действия имеющихся в наличии транквилизаторов (Александровский Ю.А., 1973, 1976).

Антидепрессантам при лечении этого расстройства в историческом плане уделялось значительно меньше внимания (Klein D.F., 1964; Lader M.H., 1988; Gorman J.M., 1987; Liebowitz M.R., 1989). Ситуация несколько изменилась в последние 5-10 лет, после того как R.J.Kahn с соавт. (1986) в мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании показал, что имипрамин в дозах 150-300 мг/сут может быть столь же эффективен в устранении генерализованной тревоги, как и хлордiazепоксид (элениум). На наш взгляд, эти данные говорят о том, что у части больных с генерализованным тревожным расстройством правомернее было бы говорить о диагнозе эндогенной депрессии тревожной структуры. Взаимоотношения между тревогой и тоской у этих больных, как было показано в главе 3.2, могут носить достаточно сложный характер (Вертоградова О.П., 1980, 1983; Angst J. с соавт., 1985; Hamilton M., 1988; Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988 и др.). Чем теснее спаяны тревожный и меланхолический аффекты, чем больше удельный вес циркадно-виталяного радикала, тем лучшего эффекта имипрамина и других трициклических антидепрессантов можно ожидать.

Особое значение в лечении этих случаев принадлежит альпразоламу (ксанакс, кассадан), который, как указывалось ранее, объединяет в себе свойства транквилизатора и антидепрессанта (Jonas J.M., Cohon M.S., 1993; Krawitz H.M., Fawcett J., 1993 и др.) (см. также главу 2.3.3). При этом доза препарата обычно не превышает 1,5-2 мг/сут и в резистентных случаях может быть повышена до 4 мг/сут.

При отсутствии эффекта можно использовать и седативные антидепрессанты в небольших или средних дозах - доксепин (синэксан, апонал) - 50-100 мг/сут, тримипрамин (герфонал) - 50-100 мг/сут, амитриптилин до 50-100 мг/сут, особенно азафен - до 75-100 мг/сут. При назначении антидепрессантов нужно помнить о наличии определенного стимулирующего компонента в спектре их действия и, соответственно, соблюдать осторожность, либо назначать вместе с транквилизаторами. Неплохой результат дают миансерин (леривон, миансан) (30-60 мг/сут) и тразодон (дезерил, тритико) (200-400 мг/сут). Эти антидепрессанты, по-видимому, обладают более патогенетическим по отношению к тревоге действием, поскольку оказывают собственный анксиолитический эффект, связанный с блокадой С2-серотониновых рецепторов (см. главу 1.1). Все седативные антидепрессанты обычно назначаются однократно перед сном. Следует помнить, что, несмотря на отчетливое седативное действие уже в первые дни терапии, которое ослабляется по мере адаптации к препарату, устойчивый анксиолитический эффект развивается не ранее 4-6 недель лечения.

Хотя некоторые серотонинергические антидепрессанты (например, флуоксетин) могут обострять тревогу, другие препараты (флувоксамин, пароксетин, сертралин) оказывают отчетливый анксиолитический эффект уже с первых недель терапии (Den Boer J. с соавт., 1987; Dunner D.L., 1993 и др.). В отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов, антидепрессанты (особенно серотонинергические) в случае их эффективности можно использовать для проведения длительной поддерживающей терапии (Gorham J.M., 1987). Главной особенностью методики применения антидепрессантов при генерализованном тревожном расстройстве является их крайне медленный темп наращивания (титрование дозы) и не менее медленный темп отмены. Это связано с особой чувствительностью тревожных больных к холинолитическим и другим вегетативным побочным эффектам.

В целом нужно еще раз подчеркнуть, что при типичном генерализованном тревожном расстройстве применение антидепрессантов не играет ведущей, патогенетической роли и возможности их применения весьма ограничены. Напротив, при смешанных тревожно-депрессивных состояниях, для которых в МКБ-10 отведена специальная рубрика, их терапевтическое значение существенно возрастает. Вместе с тем всегда нужно стараться установить ведущее (первичное) расстройство, поскольку именно этим определяются акценты терапии и, в конечном счете, ее эффективность.

В аффективной сфере у эндогенных депрессивных больных часто можно уловить элементы тоски или отчаяния, при тревожных расстройствах доминирует страх, боязнь чего-либо, тревога ожидания и т.д. В переживаниях больных депрессией всегда можно найти оттенок вины, малоценности, безнадежности, самоупреки, снижение

интереса к окружающей жизни и отсутствие радостей в ней (ангедонию), для них также характерна четкая суточная динамика симптоматики с ухудшением с утра, ранние пробуждения, в соматической сфере преобладают алгические симптомы и различные необычные ощущения с оттенком витальности, протопатичности или, наоборот, снижение чувствительности - анестезия. Для тревожных больных более характерны нарушения засыпания, а в соматической сфере симпатикотонические явления (тахикардия, повышение артериального давления, сердцебиение, тремор, потливость, ощущения жара или холода, головокружения, предобморочные состояния) и нарушения функции дыхания (нехватка воздуха, одышка и др.). Нельзя также забывать о возможности развития вторичной депрессии в ответ на тревожные переживания.

Фармакотерапия таких смешанных тревожно-депрессивных состояний может быть комплексной, однако при наличии эндогенноморфных признаков упор следует сделать на тимоаналептическую терапию, которую желательно проводить в течение нескольких месяцев.

ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

Обсессивно-компульсивное расстройство в определении современных диагностических критериев (см. главу 3.7.1) характеризуется навязчивыми мыслями (обсессии) или навязчивыми действиями ритуалами (компульсии), а чаще всего их сочетанием (80%). Современные эпидемиологические исследования показывают, что, в отличие от прежних представлений, только у 10% больных эти нарушения вытекают из особого невротического (ананкастного) склада личности (склонности к сомнениям, стремление к порядку, перфекционизм, педантичность, ригидность, излишнее внимание к деталям и т.д.) (Rasmussen S.A., Tsuang M.T., 1984; Montgomery S.A., 1993).

Эта диагностическая категория в целом соответствует понятию невроза навязчивых состояний в отечественной психиатрии, хотя часть случаев упорных навязчивостей крайне вычурного и абстрактного характера, по-видимому, более обоснованно рассматривать в рамках неврозоподобной шизофрении.

Описания психопатологической картины навязчивостей не претерпели сколько-нибудь выраженных изменений за последние 100 лет и соответствуют классическим представлениям Фрейда, Жана и Крепелина.

Распространенность обсессивно-компульсивного расстройства в популяции составляет 2-3% (Rasmussen S.A., Tsuang M.T., 1984). Заболевание встречается примерно в равной мере у мужчин и женщин и обычно начинается в подростковом возрасте (одна треть случаев в возрасте до 15 лет). По некоторым данным у мужчин оно чаще возникает в детском и пубертатном возрасте (6-15 лет), у женщин в более зрелом возрасте (20-29 лет) (DSM-IV, 1994). Заболевание развивается постепенно и, как правило, приобретает хронический волнообразный характер с периодическим усилением или ослаблением симптоматики, что часто бывает связано со стрессовой

провокацией. У 65% больных течение приобретает неблагоприятный, прогрессирующий характер и приводит к значительному нарушению социально-трудовой адаптации, у 5% больных, напротив, наблюдается эпизодическое течение с полным отсутствием симптоматики в ремиссиях (DSM-IV, 1994). Только у 10% больных отмечаются спонтанные ремиссии длительностью более года.

S.A. Rasmussen и M.T. Tsuang (1984) произвели оценку частоты встречаемости различных видов навязчивостей среди больных, удовлетворяющих современным диагностическим критериям. При этом оказалось, что наиболее часто встречались навязчивости загрязнения (55%), агрессивные навязчивые импульсы (50%), навязчивые желания в отношении симметричности и точности расположения предметов (37%), соматические навязчивости (35%). Среди компульсий наиболее часто встречались действия по проверке сделанного (79%), мытья и чистки (58%) и счета (21%). Авторы обнаружили преобладание компульсий мытья и чистки среди женщин. У многих больных развивается поведение избегания ситуаций, соответствующих их навязчивостям. Так, больные со страхом загрязнения избегают пользоваться публичными туалетами или рукопожатий с незнакомыми людьми. Нередко встречаются ипохондрические жалобы на свое здоровье с частым посещением врачей. У некоторых больных вследствие черт повышенной ответственности присутствует чувство вины. Все эти признаки сближают навязчивости с другими диагностическими категориями (например, социальной фобией, соматоформными расстройствами или депрессией), что требует внимательной оценки состояния больного при постановке диагноза.

Тем не менее, в соответствии с современной классификационной концепцией довольно часто состояние одновременно отвечает диагностическим критериям нескольких категорий - наиболее часто это рекуррентная депрессия, шизофрения, специфические или простые фобии, социальная фобия, паническое расстройство, а также синдром Туретта, при котором навязчивости встречаются у 35-50% больных (DSM-IV, 1994). Примерно у 20-30% больных обсессивно-компульсивным расстройством отмечаются тики.

Специальное исследование, посвященное коморбидности обсессивно-компульсивного расстройства и депрессии, показало, что у 80% больных наблюдалась депрессивная симптоматика, однако в большинстве случаев она развивалась после начала навязчивостей, т.е. носила вторичный характер (Rasmussen S.A., Tsuang M.T., 1984). При дифференциальной диагностике, помимо последовательности развития ведущей симптоматики, авторы также предлагают обращать внимание на дисфорический оттенок тревоги и "эго-дистонический" характер навязчивостей при обсессивно-компульсивном расстройстве. Кроме того, недавние исследования с помощью техники позитронно-эмиссионной томографии обнаружили заинтересованность у этих больных

орбитальной извилины лобных долей и лимбических структур мозга, т.е. областей, богатых серотонинергическими нейронами (Baxter L.R., 1987).

В целом вопрос об этиологии и патогенезе обсессивно-компульсивного расстройства остается недостаточно ясным. В последнее время накопилось большое количество данных, указывающих на нарушения в структурах, контролируемых серотонинергической системой. Несомненное значение имеют и наследственно-генетические факторы. Конкордантность расстройства выше у монозиготных близнецов, чем у дизиготных пар. Частота встречаемости навязчивостей у ближайших родственников больных в 2 раза выше, чем в популяции (DSM-IV, 1994).

Современная терапия навязчивых состояний должна обязательно предусматривать комплексное (психотерапевтическое и фармакотерапевтическое) воздействие. Среди всех классов психотропных средств наибольшую эффективность обнаружили антидепрессанты. Многочисленные исследования показали, что применение бензодиазепинов и нейролептиков оказывает в основном симптоматический (анксиолитический) эффект, но не влияет на ядерную обсессивную симптоматику. Более того, экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков могут привести к усилению навязчивостей.

Среди антидепрессантов при обсессивно-компульсивном расстройстве в настоящее время применяются три группы препаратов:

- 1) ингибиторы MAO;
- 2) трициклические антидепрессанты;
- 3) селективные серотонинергические антидепрессанты.

Ингибиторы MAO применялись с определенным результатом для лечения навязчивостей, начиная с 60-х годов, и в настоящее время больше имеют исторический интерес. Наиболее часто из них использовались фенелзин (нардил), транилципромин (трансамин, парнат) и ниаламид (нуредаль) (Rihmer Z. с соавт., 1982; Jenike M.A., 1986 и др.).

Среди положительных предикторов эффективности ингибиторов MAO при обсессивно-компульсивном расстройстве были обнаружены панические атаки и выраженная тревога. Напротив, так называемое "шизотипическое расстройство личности" имело отрицательное прогностическое значение (Jenike M.A., 1986). Эти исследования были выполнены по открытому принципу, без надлежащего плацебо-контроля, на небольшом количестве больных, и их глобальная эффективность остается неясной. Кроме того, применение необратимых ингибиторов MAO всегда связано с высоким риском тяжелых побочных явлений и лекарственных взаимодействий. Возможности селективных обратимых ингибиторов MAO при этих состояниях не определены.

В настоящее время большинство исследователей полагает, что наилучшего эффекта при обсессивно-компульсивном расстройстве

можно достигнуть с помощью трициклических антидепрессантов и, главным образом, кломипрамина (анафранил, гидифен) (Lopes-Ibor J.J., 1969; Beaumont G., 1973; Escobar H., Landblom R., 1976; Katz R.J. с соавт., 1990 и др.). Помимо кломипрамина, с определенным успехом применялись имипрамин, амитриптилин, доксепин и дезипрамин (Gross M. с соавт., 1969; Ananth J. с соавт., 1975, 1979; Angst J., Theobald W., 1980; Jenike M.A., 1986 и др.). Большинство этих исследований было выполнено на небольшом контингенте больных и без надлежащего контроля. Терапевтический эффект этих антидепрессантов был малопредсказуемым и не был четко связан с депрессивной симптоматикой.

Первую успешную попытку применения кломипрамина с внутривенным введением при навязчивостях еще в 1969 году предпринял J.J.Lopez-Ibor. При этом у 13 из 16 больных в течение 2-5 дней отмечалась редукция обсессивно-фобической симптоматики. Эти данные в последующем были подтверждены в многочисленных исследованиях, в том числе плацебо-контролируемых. Подробные обзоры этих работ были сделаны M.A.Jenike (1986) и G.Holmberg (1988). Общая эффективность при применении кломипрамина внутрь или парентерально варьировала от 40 до 80%. Нужно упомянуть, что эффект плацебо при обсессивно-компульсивном расстройстве в отличие от депрессии, составляет только 5% (Katz R.J. с соавт., 1990). Применяемые дозы и длительность применения кломипрамина в этих исследованиях широко варьировали. В среднем терапевтические дозы составляли от 75 до 300 мг/сут., и устойчивый эффект при пероральном приеме развивался в течение 4-6 недель терапии, хотя у многих больных значительное улучшение наступало уже в первые 2 недели лечения, а при внутривенном введении - в первые дни. Достигнутый эффект, как правило, требовал проведения поддерживающей терапии, результаты которой при применении умеренных доз препарата (75-150 мг/сут) в течение 1-4 лет (Thoren P. с соавт., 1980; Katz R.J. с соавт., 1990 и др.) были весьма хорошими.

Особый интерес представляют сравнительные исследования кломипрамина с другими трициклическими антидепрессантами: амитриптилином (Ananth с соавт., 1979; 1981), имипрамином (Volavka J. с соавт., 1985), доксепином (Ananth J., Van den Steen N., 1977), в которых было убедительно показано существенное преимущество кломипрамина в отношении купирования идеаторных навязчивостей (обсессий), ритуалов (компульсий) и фобической симптоматики. В отношении редукции депрессивной и тревожной симптоматики были получены менее очевидные результаты, хотя и здесь кломипрамин несколько превосходил все другие трициклические антидепрессанты.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что кломипрамин обладает выраженным самостоятельным антиобсессивным

эффектом, не связанным прямо с его не менее мощным тимоаналегическим действием. Другими словами, хотя присутствие депрессивных или дисфорических переживаний в рамках обсессивно-компульсивного синдрома нередко увеличивает глобальную эффективность кломипрамина, их отсутствие еще не означает, что препарат будет неэффективным.

Особое место кломипрамина среди других трициклических антидепрессантов предопределило развитие серотонинергической гипотезы патогенеза обсессивно-компульсивного расстройства. В исследовании P.Thoren с соавт. (1980), в частности, было показано, что клинический эффект кломипрамина сильно коррелирует с повышенным содержанием 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК) (основной продукт метаболизма серотонина) в спинно-мозговой жидкости, которое снижается после курса терапии. Это может свидетельствовать об угнетении центральной серотонинергической активности.

Специальное изучение применения кломипрамина у больных с обсессивно-фобическими нарушениями в нашей клинике показало, что нозологическая принадлежность очерченного синдрома навязчивостей существенно не влияет на эффективность препарата. Хотя глобальный эффект был наиболее выражен у больных МДП, кломипрамин в одинаковой мере обнаружил способность редуцировать навязчивости (в том числе, ритуальные) как при депрессии, так и в рамках невроза или при неврозоподобной шизофрении. Наиболее хорошие результаты наблюдались при ограниченном круге навязчивостей или моноритуалах (например, при частом мытье рук). При генерализованном обсессивно-компульсивном расстройстве (например, при совершении множественных очищающих ритуальных действий, доминировании идеаторных навязчивостей, граничащих со сверхценным представлением, а у больных шизофренией - с интерпретативными бредовыми идеями) эффективность кломипрамина работы R.D.Alagson с соавт. (1993), одного из немногих прогностически ориентированных исследований, хотя в нем, как и в большинстве других зарубежных статей, отсутствует нозологическая дифференциация навязчивостей.

Методика применения кломипрамина при обсессивно-компульсивном расстройстве несколько отличается от его применения при депрессиях и панических атаках. Начальные дозы составляют 25-50 мг/сут, их постепенно наращивают на 25 мг через день. Терапевтический эффект обычно развивается на дозах 225-300 мг/сут. При выраженном обсессивно-компульсивном синдроме с длительным течением можно сразу начинать с внутривенного капельного введения 25-50 мг/сут с постепенным (за 7-10 дней) доведением дозы до 200-250 мг/сут (методика проведения капельных инфузий не отличается от таковой при депрессиях). При достижении эффекта, который

обычно наступает в течение первых двух недель терапии, переходят на пероральный прием препаратов, который следует продолжать еще в течение 4-6 месяцев, а при тяжелых, вызывающих социальную дезадаптацию навязчивостях, и более длительный срок. При этом от клинициста требуется, во-первых, добиться редукции или исчезновения навязчивостей и, во-вторых, определить минимальную дозу кломипрамина, которая будет достаточна для контроля за обсессивной симптоматикой, но не будет вызывать дезадаптирующих побочных эффектов. В случае решения об отмене терапии дозу также следует снижать крайне постепенно, так как резкое прекращение приема препарата, как правило, приводит к возобновлению обсессивно-компульсивных переживаний и может вызвать синдром "отмены".

Следует сказать, что препарат в целом хорошо переносится больными и не вызывает эскалации тревожной симптоматики, как это отмечается в случае его применения при панических атаках.

Таким образом, наши исследования показали, что по антиобсессивному эффекту кломипрамин не только превосходит все другие трициклические антидепрессанты и ниламид, но и традиционно рекомендовавшиеся ранее в этих целях бензодиазепиновые транквилизаторы и малые нейролептики (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988). Кломипрамин является, пожалуй, оптимальным препаратом для лечения обсессивно-компульсивного расстройства. Это касается как его воздействия на собственно обсессивно-компульсивное ядро расстройства, так и на симптоматику тревоги и депрессии, сопутствующую основным переживаниям.

Особый интерес для развития серотонинергической гипотезы патогенеза обсессивно-компульсивного расстройства представляет эффективность нового поколения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Дело в том, что кломипрамин и особенно основной его метаболит - дезметилкломипрамин обладают также сильной способностью блокировать реаптейк норадреналина (см. табл. 1.1.1). К настоящему времени при обсессивно-компульсивном расстройстве достаточно хорошо изучено действие флувоксамина (Perse T. с соавт., 1987; Goodman W.K. с соавт., 1989, 1992; Cottreau M.J. с соавт., 1990; Griest J.H., 1991), флуоксетина (Pigott T.A. с соавт., 1990; Wheadon D.A., 1991; Ruiz S. с соавт., 1992; Montgomery S.A. с соавт., 1993) и сертралина (Chouinard G. с соавт., 1990).

Все эти препараты оказались достаточно эффективными (т.е. превосходили плацебо) как в отношении редукции идеаторных навязчивостей, так и ритуальных действий, независимо от того, насколько выраженной была сопутствующая депрессивная симптоматика. В исследовании W.K.Goodman с соавт. (1989) флувоксамин значительно превосходил дезипрамин, а в исследованиях T.A.Pigott с соавт. (1990) и S.Ruiz с соавт. (1992) флуоксетин не уступал по эффективности кломипрамину. Эффект развивался достаточно быстро (уже на

1-2 неделе терапии) и постепенно усиливался к 6-8 неделям. При этом первоначальное улучшение высоко коррелировало с общей курсовой эффективностью антидепрессанта. Терапевтические дозы препаратов были близки к максимальным и в среднем были выше, чем при депрессиях. Для флувоксамина они составляли 300 мг/сут, для флуоксетина - 60 мг/сут и для сертралина - 200-250 мг/сут.

Продолжительность терапии серотонинергическими антидепрессантами в среднем составляла около 3-х месяцев (Montgomery S.A., 1993), но в некоторых случаях была более двух лет (Goodman W.K. с соавт., 1992; Rasmussen S.A. с соавт., 1993). В большинстве случаев в течение года после отмены лечения обсессивно-компульсивная симптоматика возобновилась, хотя у ряда больных удалось наблюдать и более устойчивые ремиссии (Hantouche E., 1994), особенно при их подкреплении адекватной психотерапией. При проведении поддерживающей терапии серотонинергические антидепрессанты имеют несомненное преимущество перед кломипрамином, так как обладают значительно лучшей переносимостью и субъективно лучше воспринимаются больными.

В случае отсутствия или недостаточности эффекта в течение 2-3-х месяцев терапии следует прежде всего еще раз оценить правильность диагностики и соблюдение больным режима терапии. Если в состоянии больного имеется определенная положительная динамика, то, по-видимому, целесообразно продолжить терапию в тех же или несколько больших дозах еще в течение 2-3-х месяцев.

При отсутствии эффекта от одного препарата, что наблюдается примерно у 40-60% больных (Mc Dougle C.J. с соавт., 1993; Montgomery S.A., 1993 и др.), в ряде случаев можно рассчитывать на эффект других серотонинергических антидепрессантов, поскольку несмотря на общий механизм действия эти соединения различаются между собой в структурном отношении и могут действовать на разные типы серотониновых рецепторов.

С целью усиления серотонинергического действия антидепрессантов можно также рекомендовать присоединение солей лития. Литий, как известно, способствует выделению серотонина в синаптических окончаниях. За счет этого усиливается нейротрансмиссия, и можно рассчитывать на определенное повышение эффективности. Для этой цели обычно применяют 600-900 мг карбоната лития в сутки (Greist J.M., 1990). Нужно, однако, опасаться развития "серотонинового" неврологического синдрома. По этим же соображениям следует избегать совместного применения серотонинергических препаратов с триптофаном, фенфлурамином или ингибиторами МАО.

Еще одной возможностью в случае отсутствия эффекта и особенно при развитии навязчивостей в рамках невротоподобной шизофрении является присоединение нейролептиков (пимозид или галоперидол) в индивидуально подобранных дозах с учетом переносимости

(Mc Dougle С. J. с соавт., 1993; Hantouche E., 1993). Делать это, однако, следует с осторожностью, так как экстрапирамидная побочная симптоматика может усилить навязчивости.

Хотя собственно антиобсессивный эффект в спектре действия транквилизаторов отсутствует, комплексное назначение этих соединений с антидепрессантами при курации резистентных больных вполне целесообразно, поскольку они смягчают тревожный компонент навязчивостей. Для этих целей лучше применять альпразолам (ксанакс, кассадан) в дозе 2-4 мг/сут, т.е. препарат, хорошо зарекомендовавший себя при панических атаках и обладающий тимоаналептическими свойствами, или бупиرون (буспар), являющийся агонистом С1-серотониновых рецепторов и обнаруживший, по предварительным данным, способность усиливать действие флуоксетина у резистентных больных с навязчивостями (Markovitz с соавт., 1989) (см. главу 2.3.3).

Таким образом, психофармакотерапевтический анализ, т.е. избирательная эффективность серотонинергических антидепрессантов при обсессивно-компульсивном расстройстве позволяет сделать, по крайней мере, два важных вывода. Во-первых, как диагностическая категория оно должно быть обособлено как от тревожных расстройств, так и от депрессий. И в этом смысле МКБ-10 является более совершенной классификацией по сравнению с DSM-IV. При тревожных расстройствах, например, при панических атаках, помогают многие трициклические антидепрессанты, тогда как при навязчивостях

только

кломипрамин. Тревожно-фобическая симптоматика при обсессивно-компульсивном расстройстве, несомненно, является составной частью целостного синдрома, поскольку полностью редуцируется только под влиянием ингибиторов реаптейка серотонина, но не под влиянием бензодиазепиновых транквилизаторов или других анксиолитических средств.

Более сложным является вопрос о сочетании обсессий с депрессивной симптоматикой. По данным S.A. Montgomery (1993), около трети больных с развернутыми навязчивостями удовлетворяют также критериям большой депрессии. Однако динамика симптоматики под влиянием серотонинергических антидепрессантов также позволяет считать обсессивно-компульсивное расстройство достаточно устойчивым и обособленным синдромом, так как он частично редуцируется обычно уже в течение 1-2 недели терапии, в то время как при депрессии тимоаналептический эффект в лучшем случае развивается через 3-4 недели лечения. Редукция же депрессивной симптоматики в рамках обсессивно-компульсивного расстройства, как правило, происходит вместе с навязчивостями, т.е. становится заметна уже в течение первых двух недель терапии. Этот эффект развивается, по-видимому, вследствие вторичных изменений рецепторной

чувствительности, которые наблюдаются при применении всех антидепрессантов.

Вторым важным выводом является очевидная заинтересованность (недостаточность функции) серотонинергических центральных структур. Именно прямым повышением содержания серотонина в синаптической щели можно, по-видимому, объяснить более быстрый по сравнению с депрессией и достаточно избирательный эффект пресинаптических ингибиторов захвата серотонина. Серотониновую теорию происхождения навязчивостей подтверждают также эффективность присоединения солей лития, повышенное содержание 5-оксииндолилуксусной кислоты в церебро-спинальной жидкости (Thoren P. с соавт., 1980), положительные результаты фенфлураминового и М-хлорофенилпиперазинового тестов (Zohar J. с соавт., 1989; Lucey J.V. с соавт., 1992), а также специфические морфологические изменения при проведении позитронно-эмиссионной томографии (Baxter L.R., 1987 и др.).

В связи с успехами серотонинергической тимоаналептической терапии в последние годы активно разрабатывается концепция спектра нарушений, близких к обсессивно-компульсивному расстройству, при которых также постулируется серотонинергический дефицит (Lopez-Ibor J.J., 1988; Hudson J. Pope H., 1990; Hollander E., 1993; Montgomery S.A., 1993; Mc Elroy S., 1994 и др.). К этим расстройствам относятся дисморфофобия, нервная анорексия, ипохондрический синдром, тики (синдром Туретта), трихотилломания, перемежающееся взрывчатое расстройство (вспышки агрессивности), клептомания, кусание ногтей (онихофагия), пощипывание кожи, влечение к покупкам (ониомания), к азартным играм (патологические игроки), синдром дефицита внимания (синдром гиперактивности у детей), импульсивные расстройства (пиромания, самоповреждающие действия, сексуальное агрессивное поведение, включая сексуальные извращения и т.д.), а также ряд феноменологически сходных, пограничных с обсессивно-компульсивными нарушениями состояний (детский аутизм, стереотипии, ритуальное поведение, сенестопатии, катаплексия, ананкастные личностные черты, малые психические автоматизмы Клерамбо и др.). При всех этих разнообразных и нозологически неоднородных, с точки зрения отечественной психиатрии, состояниях помогают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (Kafka M.P., 1991; Emmanuel N.P. с соавт., 1991; Barsky A.J., 1992; Gordon C.T. с соавт., 1993; Hollander E. с соавт., 1993; Swedo S.E., 1994 и др.).

Е. Hollander с соавт. (1993) считает также, что существует континуум переходных форм между компульсивными и импульсивными поведенческими синдромами, хотя психодинамический и эмоциональный механизмы их развития совершенно различны: в случае компульсий это снижение внутреннего напряжения (тревоги), а в случае импульсивных действий - это удовлетворение (получение удовольствия). Однако

и в том и в другом случае больные не способны подавить на долгое время свои действия, хотя и понимают их необоснованность и даже нелепость. Особое место в этом континууме занимают **дисморфофобический синдром и нарушения пищевого поведения**. Первый часто сопровождается нервной анорексией, поведением избегания и компульсивными ритуалами (бесконечная оценка своего внешнего вида в зеркале, частые обращения к специалистам, попытки скрыть "дефект" с помощью особого поведения и т.д.). У таких больных более высокую эффективность по сравнению с бензодиазепиновыми транквилизаторами и малыми нейрорептиками оказывают серотонинергические антидепрессанты. Интересно, что у 37% больных с обсессивно-компульсивным расстройством обнаружена очерченная дисморфофобическая симптоматика (Hollander E. с соавт., 1993). Булимические расстройства, напротив, больше связаны с атипичной, невротической депрессией и лучше поддаются терапии имипрамином или ингибиторами MAO (Walch B.T. с соавт., 1982; Pope H.G. с соавт., 1983), что позволяет предположить заинтересованность в этих случаях норадренергических структур мозга. Вместе с тем в последние годы появились данные о достаточно высокой эффективности при булимии и серотонинергических препаратов (Orzas K.M. с соавт., 1990; Walsh B.T. с соавт., 1991; Wood A., 1993 и др.).

Очень интересные данные были получены при применении серотонинергических антидепрессантов при стереотипном поведении в рамках синдрома детского аутизма (Gordon C.T. с соавт., 1993; Swedo S.E., 1994), который, как известно, с трудом поддается любой терапии. Сравнение кломипрамина и дезипрамина при этих состояниях показало несомненное преимущество кломипрамина, которое особенно ярко проявлялось в отношении редукции стереотипий и ритуалоподобных действий (стереотипные касания, одергивания, фырканье, сосание пальца, пощипывание, поглаживание или вырывание волос, кусание губ, ногтей, особые телодвижения, раскачивание тела, головы, нелепое, упорное коллекционирование, частые перепроверки сделанного, многократные бессмысленные обращения и т.д.), а также в отношении вспыльчивости, агрессивности и аутоагрессивных тенденций. В то же время дезипрамин лучше снимал психомоторную гиперактивность. На основании этого авторы относят детский аутизм к расстройствам обсессивно-компульсивного спектра и связывают его с серотонинергической недостаточностью.

Не исключено, что в патогенезе всех этих расстройств принимают участие серотонинергические механизмы и имеется заинтересованность определенных морфологических структур мозга, в частности базальных ганглиев. С клинической точки зрения наиболее важным представляется факт эффективности некоторых тимоаналептических средств, что внесло несомненный прогресс в лечение этих малокурбельных форм психических заболеваний.

СТРЕССОВЫЕ РАССТРОЙСТВА И НАРУШЕНИЯ АДАПТАЦИИ

Эти расстройства объединяются тем, что в их патогенезе существенную роль играет психогенный (стрессовый) фактор, т.е. воздействие психотравмирующей ситуации, различной степени выраженности и длительности. Исключительной силы стрессовое событие может вызвать острую, аффективно-шоковую реакцию или значительные изменения в жизненном укладе, приводящие к нарушению адаптации. Отдельно обычно рассматриваются реакции горя вследствие утраты близкого человека, реактивные депрессии и посттравматическое стрессовое расстройство (как отставленная или затяжная реакция в механизмах развития которой важную роль играют тревожно-фобические нарушения) (см. главу 3.7.1). Хотя большую роль в развитии всех этих расстройств играет индивидуальная предрасположенность или уязвимость, т.е. наследственные, конституциональные и личностные факторы, основной причиной заболевания является прямое воздействие тяжелого стресса или пролонгированной психотравмирующей ситуации, без которых расстройство не могло бы возникнуть.

Антидепрессанты в комплексной терапии этих состояний имеют второстепенное значение, поэтому мы не останавливаемся подробно на изложении клиники и диагностики этих расстройств. Ведущую роль в их лечении играет разрешение психотравмирующей ситуации, психотерапия и транквилизаторы. При острых психогенных реакциях для быстрого достижения седации иногда используются нейролептики (Александровский Ю.А., 1976; Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988 и др.).

Вместе с тем у многих больных в ответ на стрессовый фактор развиваются различной степени тяжести и продолжительности психогенные депрессии, которые требуют дифференциации от эндогенных депрессий и в случае затягивания проведения тимоаналептической

терапии. При этом прежде всего нужно иметь в виду, что развитие многих эндогенных депрессий может быть реактивно спровоцировано (Weitbrecht H., 1952; Иванов М.В., 1987; Post R.M. с соавт., 1994 и др.). Кроме того, современный патоморфоз привел к значительному изменению клиники и течения реактивных депрессий и выявил существование переходных эндореактивных форм со значительным звучанием эндогенного радикала (витализацией аффекта), особенно при протрагированном течении (Обухов С.Г., 1987; Иванов М.В., 1987; Шостакович Б.В. с соавт., 1985; Ушаков Г.К., 1987; Вельтищев Д.Ю., 1988; Корнетов Н.А., 1993). Вместе с тем, классическая триада К. Ясперса (1913) остается неизменным основополагающим критерием отграничения этих состояний от других вариантов депрессий. Она, как известно, включает в себя:

- 1) обязательное наличие психотравмирующей ситуации и психологической связи ее с депрессивным состоянием;
- 2) отражение этой ситуации в переживаниях больного и симптоматике депрессии;
- 3) исчезновение депрессии после разрешения ситуации.

Нужно, однако, заметить, что в реальной клинической ситуации некоторые из этих критериев могут выполняться не полностью, депрессия иногда начинается отставленно (т.е. через какой-то латентный промежуток времени после травмы) (П.Б.Ганнушкин, 1933 и др.), а динамика депрессии может не зависеть прямо от сохранения психотравмирующей ситуации (Краснушкин П.Б., 1933 и др.). Поэтому нередко бывает крайне трудно отграничить психотические формы психогенной депрессии от невротических депрессий, депрессий источника или дистимии (Kielholz P., 1973; Фелинская Н.И., 1980; Шостакович Б.В. с соавт., 1985; Семке В.Я., 1987; Сергеев Н.И., 1989 и др.).

Детальный клинико-психопатологический и клинико-патогенетический анализ психогенных депрессий был дан недавно Н.А.Корнетовым (1993). По аналогии с современными классификационными системами он предлагает следующие диагностические критерии психогенной депрессии:

- I. Острые психотравмирующие ситуации, предшествующие развитию депрессивного состояния, или хроническая часто повторяющаяся психическая травматизация по типу суммации аффекта, превышающая порог психической и физической толерантности.
- II. Наличие шоковой (субшоковой) психобиологической реакции, возникающей непосредственно после действия психосоциального стрессора или рефрактерного периода нарастанием астенических и психосоматических расстройств.
- III. Длительность и степень выраженности подавленного настроения, не соответствующие по своей интенсивности адаптационным депрессивным реакциям.
- IV. Отсутствие депрессивного эпизода в анамнезе, отвечающего критериям рекуррентной эндогенной депрессии.
- V. Основные симптомы депрессии:

1. Потеря или снижение интереса или удовольствия от обычно приятной деятельности;
2. Утраченные или слабо выраженные реакции на обычно приятные события и окружение;
3. Затрудненное засыпание и/или ночные пробуждения;
4. Доминирующие переживания психотравмирующей ситуации, усиливающиеся в вечернее и ночное время;
5. Психомоторная и эмоциональная объективно определяемая заторможенность;
6. Заметная потеря аппетита;
7. Потеря веса (5% и более) после психотравмирующей ситуации.

Кроме того, он выделяет легкую, среднюю и тяжелую степень выраженности депрессии, что, несомненно, имеет смысл для подбора адекватной терапии.

В современных классификациях психогенные депрессии рассматриваются в рамках острой стрессовой реакции, посттравматического стрессового расстройства, но главным образом как реакции горя при утрате близкого человека и расстройства адаптации, где специально выделяются рубрики - кратковременная (острая) или пролонгированная (хроническая) депрессивная реакция и смешанная тревожно-депрессивная реакция (см. соответствующие диагностические критерии в главе 3.7.1). Кроме того, часть тяжелых депрессий с протрагированным течением попадает в категорию большого депрессивного эпизода.

Основная роль в терапии всех этих состояний общепризнанно отводится психотерапии и транквилизаторам. Вместе с тем при затягивании депрессивного состояния, по мере отдаления момента психотравмы и "эндогенизации" клинической картины все большую роль начинает играть применение антидепрессантов (Синицкий В.Н., 1986; Вельтищев Д.Ю., 1988; Корнетов Н.А., 1993 и др.). Общим правилом при этом является применение больших антидепрессантов при тяжелых реактивных депрессиях психотического уровня и малых антидепрессантов - при средних или легких депрессиях невротического уровня (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988). Основные принципы проведения тимоаналептической терапии при психогенных депрессиях в целом совпадают с таковыми при лечении эндогенных депрессий (см. главу 1.3). Тяжелые ажитированные депрессии требуют применения седативных антидепрессантов (амитриптилин, доксепин, тримипрамин и др.) в достаточно высоких дозах. Иногда терапию сразу начинают с внутривенных капельных вливаний. При выраженной ажитации необходимо подключение мощных транквилизаторов (лоразепам, феназепам и альпразолам) или небольших доз седативных нейролептиков (левомепромазин, хлорпротиксен, тиоридазин, перициазин, алмемазин, клопиксол-акуфаза и др.). Заторможенные, ступорозные формы, напротив, требуют применения стимулирующих антидепрессантов (ингибиторы МАО, имипрамин, дезипрамин, кломипрамин и т.д.).

В более легких случаях показано применение антидепрессантов сбалансированного действия или атипичных препаратов с небольшой выраженностью побочных эффектов (мапротилин, пиразидол, азафен, миансерин, виллоксазин, тразодон и др.). Дозы обычно не превышают среднего уровня. Очень хороший эффект дает их сочетание с бензодиазепиновыми транквилизаторами (диазепам, феназепам, альпразолам, нозепам и др.). При преобладании в структуре депрессии астено-вегетативных и анергических расстройств предпочтение следует отдать антидепрессантам с тимоаналептическими и тимоэректическими свойствами (дезипрамин, аминептин, флуоксетин, бупропион, тианептин, минаприн и др.). Неплохой эффект дает их сочетание с дневными транквилизаторами типа медазепам (рудотель, мезапам) и препаратами с ноотропными свойствами (пирацетам, S-аденозилметионин, пиридитол).

Группе нейрометаболических стимуляторов в лечении психогенных депрессий в последнее время отводится все большая роль (Корнетов Н.А., 1993), что отчасти связано с изменением взглядов на патогенез этих состояний и первичностью морфологических (тонких органических) нарушений при них вследствие повреждающего воздействия стресса (Саркисов Д.С., 1990).

Д.Ю.Вельтищев (1985) считает, что выбор терапевтической тактики при психогенных депрессиях определяется также структурой преморбидной личности. В частности, у больных со статотимическими и тревожно-мнительными чертами личности более выраженный эффект по сравнению с транквилизаторами оказывает имипрамин (мелипрамин).

В зарубежной литературе применению антидепрессантов при острых стрессовых расстройствах и нарушениях адаптации отводится очень скромная роль. Имеются некоторые данные об эффективности ингибиторов МАО (фенелзин) и флуоксетина (прозак) при посттравматическом стрессовом расстройстве (Shader R.I., Greenblatt D.J., 1994). Теоретической предпосылкой применения антидепрессантов при этой патологии является не столько доминирование депрессии, сколько черты обсессивно-компульсивного расстройства, навязчивые представления и тревожно-фобические переживания. Однако, широких контролируемых исследований, подтверждающих эффективность какой-либо группы антидепрессантов при посттравматическом стрессовом расстройстве, не проводилось.

В целом при стрессовых и адаптационных расстройствах в генезе которых психогенный (психотравмирующий) фактор играет ведущую роль, применение антидепрессантов имеет второстепенное, вспомогательное значение и должно ограничиваться лишь случаями затяжного (протрагированного) течения депрессивных и тревожно-депрессивных реакций, которые приобретают либо эндогенные (витально-циркадные), либо дистимико-обсессивные (невротические)

черты. Основное внимание в этих случаях должно уделяться постановке и динамической верификации правильного диагноза.

Большинство рассмотренных в главе 3.7 диагностических категорий являются новыми и непривычными для отечественных психиатров, также как и применение при них антидепрессантов. Между тем именно высокая эффективность отдельных групп тимоаналептиков сыграла решающую роль в их выделении в виде самостоятельных диагностических единиц, которые скорее представляют собой четко оформленные устойчивые во времени и обладающие определенным стереотипом развития синдромы, чем отдельные нозологические формы. К ним прежде всего относятся паническое расстройство, социальная фобия и обсессивно-компульсивное расстройство. Эффективность при всех этих состояниях антидепрессантов позволяет думать о некоторых общих звеньях их патогенеза с эндогенными депрессиями. Таким общим нейрхимическим нарушением скорее всего является недостаточность определенных серотонинергических структур мозга. Это позволило некоторым авторам выдвинуть концепцию расстройств депрессивного спектра, к которому стали также относить ряд состояний, традиционно рассматриваемых в рамках тревожно-фобических и невротических нарушений. Их основным методом лечения всегда была психотерапия, т.к. подразумевался невротический или психогенный генез этих состояний. Купирование тревоги транквилизаторами у таких больных в большинстве случаев вызывает временный, симптоматический эффект. Вместе с тем клинико-психопатологический и фармакотерапевтический анализы показывают, что, хотя депрессия достаточно часто сопровождает эти расстройства, антидепрессанты, очевидно, оказывают более глубокое, патогенетическое воздействие на ядерную тревожно-фобическую симптоматику и обладают собственным анксиолитическим, антифобическим и антиобсессивным эффектами. Это в значительной мере меняет наши клинические представления о современных тимоаналептиках как о средствах, воздействующих исключительно на патологически сниженное настроение или гипотимный аффект. По-видимому, в силу поливалентности своих биологических механизмов действия, которые подробно были изложены в главе 1.1, антидепрессанты оказывают и различные клинические эффекты. Дифференцированное применение препаратов с различной направленностью биологического влияния несомненно расширяет возможности врача не только в отношении более глубокого терапевтического воздействия на отдельные психические феномены, но и позволяет более тонко исследовать саму психопатологическую структуру состояния.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ

Депрессивная симптоматика очень часто встречается у больных алкоголизмом. При этом имеются две принципиально различные возможности взаимоотношения этих расстройств:

- 1) депрессия предшествует развитию алкоголизма;
- 2) депрессия является следствием алкоголизма.

В первом случае депрессия может быть эндогенной, психогенной или невротической. Во втором - она может развиваться вследствие токсического воздействия алкоголя на организм или, наоборот, в период отнятия (воздержания) от алкоголя, может быть связана с психогенными причинами, реакцией личности на болезнь, психологическими, семейными и социальными последствиями алкоголизма или латентная эндогенная депрессия может быть запущена алкоголизмом по типу триггерного механизма. И, наконец, депрессия может быть вызвана применением специфической антиалкогольной терапии (например, дисульфирама) (Ballenger J.C. с соавт., 1979) или связана с алкогольной энцефалопатией (Saunders J.B., 1987).

Перечисленные возможности показывают насколько сложна может быть дифференциальная диагностика депрессивных состояний у больных алкоголизмом, но именно она определяет в конечном итоге успех тимоаналептической терапии, поскольку наиболее высокий эффект антидепрессанты оказывают при эндоморфных депрессиях. К сожалению, рекомендуемые в этих случаях биологические исследования, такие как, например, полисомнографическое или дексаметазоновый тест, не дают надежных результатов при алкоголизме (Dackis C.A., 1984; Cottareu M.J., 1989). Поэтому врачу приходится опираться в основном на собственный опыт и руководствоваться данными анамнеза и тщательного психопатологического изучения. Важное значение имеет динамика депрессии в течение ближайших двух недель после прекращения приема алкоголя. Большинство

вторичных депрессий в этот период полностью или значительно спонтанно редуцируются.

Эпидемиологические исследования показывают, что частота развития алкоголизма у больных депрессией (первый вариант) составляет около 5%, что почти не отличается от общей распространенности в популяции (Schuckit M.A., 1985; Pavell B.J. с соавт., 1987; Hasin D.S. с соавт., 1988; Depression Guideline Panel, 1993 и др.). Эти цифры противоречат общераспространенному мнению, что депрессивные больные используют алкоголь в виде лекарства.

В то же время у больных алкоголизмом депрессия развивается в 10-30% случаев, что примерно в 2-3 раза больше, чем распространенность депрессии в популяции (Helzer J.E., Pryzbeck T.R., 1988). При этом развернутая депрессия, отвечающая критериям большого депрессивного эпизода (см. главу 3.1), встречается приблизительно у 10% больных, дистимия - у 30% больных алкоголизмом (Depression Guideline Panel, 1993). Другая депрессивная симптоматика (т.е. не подпадающая под критерии какой-либо диагностической категории) наблюдается у 67% больных, что свидетельствует о еще более высокой частоте депрессивных нарушений при алкоголизме. В детальном эпидемиологическом исследовании M.M.Weissmann, J.K.Myers (1980) обнаружили большую депрессию у 44% больных алкоголизмом, малые формы депрессии - у 15%, депрессивные личностные черты - у 18% и депрессивные фазы в рамках биполярного течения аффективного психоза - у 6%.

Депрессии при алкоголизме наиболее часто встречаются у женщин, особенно у тех, в семье которых пил отец. В этих случаях предшествующая развернутая депрессия наблюдается почти у каждой четвертой женщины (Goodwin F.K. с соавт., 1977; Roy A. с соавт., 1991). По сравнению с мужчинами у них также примерно в два раза выше риск развития депрессии в период злоупотребления алкоголем.

Депрессия значительно осложняет прогноз течения и терапии алкоголизма (Weissman M.M., Myers J.K., 1980; Munjack D.J., Mass H.V., 1981; Zisook S., Schuckit M.A., 1987; Cottureau M.-J., 1989; Ойфе И.А., 1990; Энтин Г.М., Крылов Е.Н., 1994 и др.). Вместе с тем эпидемиологические исследования показывают, что в механизмах развития вторичной депрессии важную роль, по-видимому, играют токсические факторы и собственно депримирующее действие алкоголя, т.к. у большинства больных депрессивная симптоматика спонтанно редуцируется в течение 2-4 недель после воздержания от алкоголя (Willenbring, 1986; Dorus H. с соавт., 1987; Brown A., Schuckit M.A., 1988 и др.).

Экспериментальные биологические исследования показывают, что алкоголь подавляет выработку церебральных моноаминов (Cottureau M.J. с соавт., 1980; Нуллер Ю.Л. с соавт., 1981; Буров Ю.В., Ведерникова И.Н., 1985; Linnoila M. с соавт., 1987). При этом

алкоголь блокирует ферментативное превращение 5-гидрокситриптамина в серотонин, запуская другой метаболический путь с синтезом 5-гидрокситриптофола или серотонинола (Davis V., Walsh M.J. 1970). У больных это обнаруживается в виде снижения экскреции оксидолилукусусной кислоты (5-ОИУК) (Murphy G. с соавт., 1966; Odile J.P., 1972; Linnoila M. с соавт., 1987).

Длительные катamnестические наблюдения (1-2 года) обнаружили менее благоприятный прогноз течения алкоголизма при сопутствующей депрессии (Rounsaville с соавт., 1987; Loosen с соавт., 1990 и др.). Развитие депрессии связано с более частыми рецидивами, запойными состояниями, увеличением количества потребляемого алкоголя, нарушениями поведения, более частыми и более длительными периодами временной нетрудоспособности и госпитализациями (Hasis D.S. с соавт., 1988; Yates W.R. с соавт., 1988; Roy A. с соавт., 1991 и др.). Прогноз заболевания несколько лучше, если депрессия развивается у женщин (Robins L.N. с соавт., 1989; Hesselbrock M.N., 1991).

Значительно возрастает суицидальный риск (Petronis K.R. с соавт., 1990; Roy A. с соавт., 1991 и др.). По данным разных авторов суицидальные попытки совершают 6-21% больных алкоголизмом, что значительно превышает этот показатель в популяции, где он составляет около 4% (Трайнина Е.Г., 1983, 1985; Shader R.I., 1994 и др.). При этом в состоянии опьянения или похмелья могут совершаться неадекватные ситуации суицидальные попытки, т.е. не соответствующие поводу, вызвавшему состояние фрустрации.

Вторичные депрессии (в основном, психогенного, токсического абстинентного или фармакогенного генеза) в большинстве случаев быстро исчезают сами по себе после прекращения употребления алкоголя или терапевтического средства, а также восстановления социальной и семейной адаптации и, как правило, не требуют специальной фармакологической коррекции. Поэтому основное внимание в плане назначения тимоаналептической терапии врачу следует уделить диагностике рекуррентной (униполярной) депрессии или депрессии, развивающейся в рамках биполярного аффективного психоза (как правило, они наблюдаются при дипсоманическом алкоголизме) и дистимиям (т.е. невротическим субдепрессиям), которые, в отличие от рекуррентной депрессии, начинаются постепенно и быстро приобретают затяжное или хроническое течение. Потребление алкоголя у таких больных носит прогрессирующий характер и часто связано с низкой толерантностью к фрустрирующим ситуациям и чувством одиночества.

Оба варианта имеют свои психопатологические особенности, в целом совпадающие с приведенными ранее в главе 3.2 и главе 3.4 описаниями, хотя у большинства больных алкоголизм привносит в клиническую картину депрессий существенную атипичность. При рекуррентных депрессиях наблюдается в основном вторичный

симптоматический алкоголизм, при котором запойные состояния совпадают с развитием очередной фазы. При этом больные ощущают непреодолимое влечение к алкоголю и с первых дней запоя употребляют большие дозы алкоголя (до 1-2 литров водки в день). После выхода из запоя, который обычно сопровождается тяжелыми соматовегетативными нарушениями и резкой астенией, и в период ремиссии влечение к алкоголю значительно уменьшается или даже может исчезать полностью (некоторые больные испытывают отвращение к спиртному).

Детальное изучение соотношения алкоголизма и эндогенных депрессий в последнее время было предпринято И.А.Ойфе (1990). Это исследование показало, что структура депрессии является наиболее существенным фактором, определяющим основные черты алкоголизации (выраженность влечения к спиртному, возрастание толерантности, длительность и тяжесть запойных периодов и т.д.). Для тоскливой депрессии характерны массивность злоупотребления алкоголем, усиление влечения к нему, преобладание запойных форм пьянства, быстрое повышение толерантности к алкоголю, а для тревожной депрессии более характерно снижение толерантности к алкоголю и прием спиртного в одиночестве или отказ от его применения. В постинтоксикационном периоде возможно усиление тревожных или тоскливых переживаний и повышение суицидального риска. При апато-динамической депрессии нередко происходит уменьшение тяжести и длительности запоев, чаще наблюдается эпизодическое употребление или отказ от потребления спиртного, снижение толерантности и умеренная выраженность влечения к алкоголю, при этом больные в большей степени подвержены влиянию со стороны злоупотребляющих алкоголем окружающих. Потребление спиртного увеличивает тяжесть любой депрессии, что проявляется в углублении гипотимного аффекта, усилении суицидальных тенденций, затягивании депрессивных фаз и формировании терапевтической резистентности (Leger J.M. с соавт., 1987 и др.).

Периоды воздержания от алкоголя при рекуррентной депрессии, как правило, не являются продолжительными, часто отмечается эпизодическое употребление алкоголя при отсутствии патологического влечения к нему и сохранении количественного и ситуационного контроля (Ойфе И.А., 1990). Обычно больные недопонимают характера природы их заболевания и произвольно обрывают профилактическую (нормотимическую или тимоаналептическую) терапию сразу после купирования депрессии и запоя. Аффективные колебания способствуют развитию новых алкогольных эксцессов. При сформировавшемся алкоголизме, т.е. сохранении патологического влечения к алкоголю в межфазовые промежутки, заболевание развивается более прогрессивно и требует проведения активной противоалкогольной терапии (Энтин Г.М., Крылов Е.Н., 1994).

Менее изученным является развитие алкоголизма в рамках дистимии или невротических депрессий, а также других амбулаторно протекающих субдепрессивных состояний различной природы. Вместе с тем, при этих "малых" формах депрессий, часто сочетающихся с тревожной и тревожно-фобической симптоматикой, злоупотребление алкоголем и другие токсикоманические зависимости встречаются почти в 3 раза чаще, чем при развернутых ("больших") депрессиях. Такие данные, например, приведены в последнем отчете Департамента здоровья США Конгрессу (Alcohol and Health, 1993).

Феноменология этих депрессивных состояний изучена недостаточно. Как правило, это стертые, олигосимптомные атипичные формы без характерных проявлений гипотимного аффекта, но склонные к затяжному течению. Нередко на первый план выходит тревожный аффект или ситуационно мотивированный характер настроения с дисфорическим оттенком, снижение активности, работоспособности, быстрая утомляемость, общая усталость, повышенная сонливость днем и бессонница ночью, пониженная самооценка, нередко повышенные аппетит и увеличение веса тела. При более выраженной депрессии отмечаются сужение круга интересов, нарушение способности к концентрации внимания, ангедония, пессимистическая оценка происходящих вокруг событий, чувство безнадежности и одиночества, иногда размышления о смерти. В состоянии опьянения больные могут совершать необдуманные поступки, антисоциальные действия или суицидальные попытки. Последние нередко носят характер демонстративности и совершаются в отместку по поводу мелких обид. Потребление алкоголя в этих случаях носит прогрессирующий характер с постепенным снижением толерантности и последующим более быстрым развитием всех типичных стадий алкоголизма.

У некоторых больных заболевание характеризуется присоединением более отчетливо выраженной невротической или неврозоподобной симптоматики в виде ипохондрических, астенических, obsессивно-компульсивных и тревожно-фобических расстройств, включая панические атаки и социальную фобию (Hudson C.J., 1984; Gorman J.M. с соавт., 1984; Шайдукова Л.К., 1988; Leger J.M., Lombertie E.R., 1989 и др.), которые также требуют применения антидепрессантов. Алкоголизация обычно затрудняет диагностику этих расстройств, поскольку маскирует симптоматику. Больные обычно употребляют спиртное с целью облегчить тревожные переживания и особенно тревогу ожидания при агорафобическом синдроме. Симптоматический, анксиолитический эффект этанола хорошо известен и, по данным некоторых авторов, приближается к таковому у бензодиазепинов (Spreux-Varrault P., 1979). Постоянное употребление алкоголя при частых панических атаках может привести к формированию истинного этилизма. В отличие от депрессии такое развитие чаще наблюдается у мужчин, чем женщин (Reich J., Chaudry D., 1987).

Однако наиболее часто пациенты употребляют алкоголь для купирования тревоги при социальных фобиях (в частности, при страхе публичных выступлений, "рюмку для храбрости"). По данным некоторых исследований такие случаи со сформированным агорафобическим симптомокомплексом составляют до 50% больных алкоголизмом (Smail P. с соавт., 1984).

Значительно реже (примерно у 2% больных) алкоголизм развивается при обсессивно-компульсивном расстройстве (Spitzer R., Williams J., 1982), хотя в феноменологическом плане нельзя не заметить сходства между этими двумя состояниями (стереотипное, повторяющееся поведение, тревожное ожидание, безрезультатная борьба личности с влечением и т.д.). И, наконец, алкоголизм - довольно частое явление при стрессовых расстройствах и нарушениях адаптации, в том числе при посттравматическом стрессовом синдроме, который нередко сопровождается затяжными депрессивными переживаниями и поведением избегания (Lacoursiere R.V. с соавт., 1980; Weiss K.J., 1985 и др.), хотя при этих состояниях антидепрессанты имеют ограниченное применение.

В реальных клинических условиях депрессия, тревожно-фобические (невротические) расстройства и алкоголизм часто сопутствуют друг другу и вычлнить первичную патологию нередко бывает практически невозможно (Saunders J.B., 1987; Leger J.M., Lombertte E.R., 1989 и др.). Обычно алкоголизм осложняет уже имеющиеся или латентно протекающие аффективные или невротические нарушения. У большинства больных эти расстройства и алкоголизм взаимно индуцируют и осложняют друг друга по типу порочного круга.

Основным показанием для применения антидепрессантов у больных алкоголизмом является более менее очерченная первичная депрессия, персистирующая после детоксикации больного не менее 2-4 недель и, следовательно, не связанная с явлениями абстиненции, а также сопутствующие хронические тревожно-фобические или невротические расстройства, прежде всего панические атаки, социальные фобии и обсессивно-компульсивное расстройство. Принципы и методика применения антидепрессантов у таких больных в целом соответствует изложенным ранее при депрессиях, дистимиях и тревожно-фобических расстройствах (см. соответствующие главы).

Вместе с тем необходимо отметить, что методически корректных, контролируемых исследований по изучению эффективности антидепрессантов при алкоголизме было выполнено очень незначительное количество (Ciraulo D.A., Jaffe J.H., 1981; Ciraulo D.A. с соавт., 1982; Saunders J.B., 1987; Merikangas K.R., Gelenter C.S., 1990 и др.). Они касались преимущественно трициклических антидепрессантов (имипрамин, amitриптилин, доксепин и нортриптилин) и в подавляющем большинстве в них были получены положительные результаты, хотя во многих из них тимоаналептическая терапия проводилась

на фоне детоксикационных мероприятий, что не исключает возможность установления спонтанной ремиссии. Ингибиторы МАО при алкогольных депрессиях практически не применяются из-за возможности развития тираминовых реакций при употреблении некоторых алкогольных напитков (например, пива или красного вина) и лекарственных взаимодействий с препаратами типа дисульфирама (Meуer R.E., 1986; Schottenfeld R.S., 1989).

Первичный выбор антидепрессанта при лечении депрессий у больных алкоголизмом обычно осуществляют в соответствии с феноменологическим подходом Кильгольца, т.е. при тоскливых и апато-динамических депрессиях, а также астено-депрессивных состояниях назначают препараты со стимулирующим или сбалансированным действием (имипрамин, пиразидол, виллоксазин, дезипрамин и др.), а при тревожных депрессиях - препараты с седативными свойствами (амитриптилин, тримипрамин, доксепин, фторацизин, миансерин, азафен и др.). Учитывая сложную психопатологическую структуру тревожно-депрессивных состояний при алкоголизме, нередко сочетающихся с абстинентными явлениями и нарушениями сна, наиболее часто применяют седативные антидепрессанты (Райт М.Л., Латаш Л.П., 1981; Тресков В.Г. с соавт., 1984; Бондарев Р.П., Ерышев О.Ф., 1986; Saunders J.B., 1987; Ойфе И.А., 1990; Shader R.I., 1994; Энтин Г.М., Крылов Е.Н., 1994). Обычно они используются в комплексной противоалкогольной терапии, в том числе при купировании запойных состояний и абстинентного синдрома (Шаламейко Ю.В., 1983; Крылов Е.Н. с соавт., 1984; Данилин В.П. с соавт., 1985). Применение антидепрессантов со стимулирующими свойствами в абстинентном периоде, по-видимому, следует избегать, т.к. более быстро развивающийся активирующий эффект может временно приводить к усилению тяги к алкоголю.

Трициклические антидепрессанты обычно начинают применять с минимальных доз - 25-50 мг/сут однократно на ночь, постепенно увеличивая дозу на 25-50 мг/сут 1 раз в 2-3 дня. Терапевтические дозы обычно составляют 150-200 мг/сут. В некоторых случаях дозу приходится повышать выше этого уровня, т.к. известно, что алкоголь повышает толерантность к лекарственным препаратам, их метаболизм в организме обычно ускоряется (Saunders J.B., 1987). D.A.Ciraulo (1982), в частности, обнаружил, что концентрация имипрамина в плазме крови при фиксированных дозах была ниже у больных алкоголизмом, чем в контрольной группе.

В urgentных ситуациях (например, при выраженной тревоге, глубокой депрессии, суицидальных мыслях, тяжелом абстинентном синдроме и т.д.) темп наращивания дозы антидепрессантов может быть быстрым или препараты могут вводиться парентерально, лучше внутривенно капельно, до 100-150 мг/сут. Вместе с тем нужно помнить, что передозировка трициклических антидепрессантов у

больных алкоголизмом (особенно при похмельном синдроме) очень опасна, т.к. может привести к быстрому развитию тяжелых побочных явлений и осложнений (коллаптоидное падение артериального давления, холинолитический делирий, кардиотоксические явления, развитие судорожного синдрома).

При возобновлении злоупотребления алкоголем терапию трициклическими антидепрессантами лучше прекратить, т.к. возрастает риск потенцирования седативных эффектов и развития кардиотоксических побочных явлений (сердечных аритмий).

В последние годы появилось новое поколение селективных серотонинергических антидепрессантов (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам), лишенных холинолитических, кардиотоксических и седативных побочных эффектов трициклических препаратов, а также позитивно влияющих на сферу влечений (в частности, подавляющих пищевой инстинкт) и агрессивность (т.е. корригирующих аутоагрессивные, суицидальные тенденции и анти-социальное поведение). Их применение у больных алкоголизмом показало, что, помимо редукции депрессивной и тревожно-фобической симптоматики, эти препараты уменьшают тягу к алкоголю и вызывают некоторое снижение (на 20-30%) потребления спиртного (Cottureau J.M., 1989; Naranjo C.A. с соавт., 1987, 1990; Shader R.I., 1994). Любопытно, что это происходит параллельно с уменьшением аппетита и небольшим снижением веса тела. В других исследованиях была обнаружена способность серотонинергических антидепрессантов улучшать память и когнитивные функции у больных хроническим алкоголизмом (Weingartner H. с соавт., 1983; Linnoila M. с соавт., 1987; Martin P.V. с соавт., 1989), а также способствовать более быстрому купированию абстинентных явлений (Linnoila M. с соавт., 1987; Cottureau J.M., 1989), в патогенезе которых важную роль, как известно, играет центральная серотониновая недостаточность (Бокский И.В., Лапин И.П., 1976; Нуллер Ю.Л. с соавт., 1981 и др.). Не исключено также, что угнетение алкоголем серотонинергической функции (Davis V., Walsh M.J., 1979; Cottureau M.J. с соавт., 1980; Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н., 1985 и др.), о чем уже указывалось выше, играет важную роль в формировании зависимости.

Серотонинергические антидепрессанты применяются в стандартных дозах (см. табл. 1.3). Их эффект развивается более постепенно, чем у трициклических антидепрессантов. Обычно курс терапии составляет 2-3 месяца, но может быть и продолжен в профилактических целях на более длительный срок, т.к. препараты практически не вызывают побочных эффектов. Вместе с тем систематических контролируемых исследований по уточнению эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при депрессиях и других состояниях у больных хроническим алкоголизмом не проводилось. Их воздействие на различные аспекты алкогольной

зависимости нуждаются в дополнительном изучении. Тем не менее, учитывая сказанное и возможность длительного, безопасного применения, серотонинергические антидепрессанты, несомненно, расширяют возможности наркологов в комплексной терапии больных алкоголизмом и другими токсикоманическими или наркоманическими зависимостями, особенно как средства по стабилизации ремиссии и профилактики рецидивов заболевания.

Среди других новых антидепрессантов неплохой эффект при алкоголизме оказывают тианептин (стаблон, коаксил), который по некоторым данным быстро приводит к редукции депрессивных симптомов и дезактуализации патологического влечения к спиртному (Malka R. с соавт., 1992; Иванец Н.Н. с соавт., 1995) и S-аденозилметионин (гептрал, самир), который наряду с тимоаналептическим обладает выраженным гепатопротекторным действием и определенными ноотропными свойствами (см. главу 2.3.3). Это имеет первостепенное значение у больных с алкогольными нарушениями печеночной функции и энцефалопатией.

При необходимости (т.е. при выраженной тревоге и недостаточности анксиолитического эффекта антидепрессантов) их можно сочетать с транквилизаторами. Но срок их применения должен быть ограничен, т.к. при длительном приеме они могут вызывать явления привыкания и способствовать формированию токсикоманической зависимости. Среди бензодиазепиновых препаратов лучше использовать альпразолам (ксанакс, кассадан) (Leger J.M., Lombertie E.R., 1989), который оказывает умеренное тимоаналептическое действие и дает прекрасный эффект при тревожно-фобических расстройствах (особенно, при кардиофобиях и панических атаках). Вместе с тем, в период похмелья препарат может вызывать временный эйфоризирующий эффект с усилением влечения к алкоголю (Shader R.I., 1994). Терапевтические дозы альпразолама составляют 1-4 мг/сут. Другим, хорошо зарекомендовавшим себя в лечении алкоголизма транквилизатором, является буспирон (буспар), т.к. он не взаимодействует с алкоголем и не вызывает явлений привыкания (см. главу 2.3.3). При этом препарат не только снимает тревогу и удлиняет ремиссию, но и редуцирует депрессивную симптоматику (Tollefson G.D. с соавт., 1991).

При недостаточной эффективности терапии дополнительное благоприятное влияние по стабилизации аффективной сферы, редукции поведенческих расстройств (в том числе снижению уровня агрессивности больных и склонности к импульсивным поступкам), уменьшению влечения к алкоголю и потенцированию серотонинергических эффектов антидепрессантов могут оказать соли лития, которые при длительном применении оказывают также противорецидивное действие (Klein N.S. с соавт., 1974; Reynolds C.M. с соавт., 1976; Болотова З.Н. с соавт., 1977; Толстая Н.С. с соавт., 1980; Бокий И.В., 1983; Guilbert S. с соавт., 1987; Gallant D.M., 1989 и др.).

Таким образом, при адекватном (прежде всего дифференцированном) применении современные антидепрессанты могут оказать значительную помощь в комплексной терапии больных алкоголизмом и другими токсикоманическими зависимостями. При этом их роль, по-видимому, не ограничивается чисто тимоаналептическим эффектом, хотя эндоморфная депрессия является главным показанием к их назначению. Существенное значение они имеют в терапии тревожных и невротических расстройств (в том числе, панических атак, агорафобии, навязчивостей, ипохондрических образований и т.д.), абстинентных явлений, нарушений сна, сферы влечений и поведения, а также, возможно, оказывают и более глубокое патогенетическое воздействие на тонкие нейрохимические механизмы формирования алкогольной зависимости, в которых принимают участие центральные серотонинергические структуры. В отличие от широко рекомендуемых при алкоголизме бензодиазепиновых транквилизаторов, антидепрессанты не вызывают явлений привыкания и развития токсикоманической зависимости, а новое поколение обладает хорошей переносимостью даже при длительном применении. Вместе с тем следует учитывать, что очень часто неэффективность тимоаналептической терапии связана с нарушениями больными режима ее применения (самопроизвольные отмены, нерегулярный прием, пропуски дозы и т.д.). Поэтому важное значение имеет параллельная психотерапевтическая работа с больным и, в первую очередь, установление доверительного контакта, а также разъяснение необходимости и контроль за регулярным приемом антидепрессантов.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Эпидемиологические исследования показывают, что от 10 до 30% населения, обращающегося в течение года за помощью к врачам общей практики, страдают психическими расстройствами (Goldberg D., Huxley P., 1980; Смулевич А.Б. с соавт., 1985; Schulberg H.C., Ву В.Д., 1988; Остроглазов В.Г., 1988 и др.). При этом только 3% больных жалуются на чисто психологические проблемы, 68,8% предъявляют только соматические жалобы и 27,6% - одновременно соматические и психологические жалобы (Gastpar M., 1986). У большинства этих больных (75%) эти расстройства приобретают хронический характер, что требует проведения психофармакотерапии.

Обсуждение соотношения психического и соматического в генезисе так называемых психосоматических и соматопсихических расстройств уходит корнями в глубокое прошлое и выходит за рамки настоящей работы. Подчеркнем лишь, что практически все видные психиатры, как у нас в стране, так и за рубежом в различные исторические периоды развития нашей науки уделяли этой проблеме много внимания (Griesinger W., 1837; Wernicke C., 1900; Бехтерев В.М., 1906; Краепелин Е., 1912; Каннабих Ю.В., 1914; Kretschmer E., 1919; Плетнев Д.Д., 1928; Schneider K., 1931; Гиляровский В.А., 1935; Ануфриев А.К., 1978; Ковалев В.В., 1984 и др.). Большое значение для понимания сущности психосоматических расстройств имела психоаналитическая концепция З.Фрейда и теория стресса Г.Селье, на основе которых было в последующем сформулировано понятие вегетоневрозов или органоневрозов (Лурия Р.А., 1935; Кассирер И.А., 1970 и др.).

Глобальное биологическое и нейрофизиологическое обоснование тесного сосуществования и взаимной обусловленности психических и соматических расстройств, а также эффективности психотропных средств при ряде соматических заболеваний в последние годы б

дано Г.Н.Крыжановским (1987). При этом он указывает на 3 основные причины:

- 1) принципиальная идентичность метаболических (биохимических) процессов в нервной и других тканях организма;
- 2) рецепторная идентичность мембран нервных и соматических клеток;
- 3) нервная (функциональная) регуляция различных внутренних органов и фармакологических систем организма.

Поэтому терапия психосоматических синдромов, связанных с дисрегуляцией нервной системы, должна быть направлена на ликвидацию патологической детерминанты. Но только комплексный подход, т.е. совместное воздействие на все звенья "патологической системы", включая орган-мишень, обеспечивает наиболее патогенетически ориентированную терапию и приводит к максимальному результату.

Остановимся подробнее лишь на тех психосоматических (соматоформных) и соматопсихических синдромах, которые связаны с аффективными расстройствами и при которых могут быть эффективны антидепрессанты.

КЛИНИКА И СОВРЕМЕННАЯ СИСТЕМАТИКА ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ (СОМАТОФОРМНЫХ) РАССТРОЙСТВ

В современных классификациях психических заболеваний МКБ-10 и DSM-IV психосоматические расстройства называются соматоформными и рассматриваются в отдельной рубрике.

В принятой у нас международной классификации МКБ-10 (1994) под соматоформными расстройствами (F45) понимается повторяющееся возникновение физических симптомов, заставляющих предположить соматическое заболевание, которое не подтверждается объективными данными медицинского обследования.

Если физические расстройства и присутствуют, то они не объясняют природу и выраженность симптоматики, а также страдания и озабоченности больного. Даже когда возникновение и сохранение симптоматики тесно связано с неприятными жизненными событиями, трудностями или конфликтами, больной обычно противится попыткам обсуждения возможности ее психологической обусловленности; это может иметь место даже при наличии отчетливых депрессивных и тревожных симптомов. Достижимая степень понимания причин симптоматики часто является разочарывающей как для пациента, так и для врача.

При этих расстройствах часто наблюдается некоторая степень истерического поведения, направленного на привлечение внимания, особенно у больных, которые негодуют в связи с невозможностью убедить врачей в преимущественно физической природе своего заболевания и в необходимости продолжения дальнейших осмотров и обследований.

Выделяются следующие диагностические категории.

F45.0 Соматизированное расстройство

Основным признаком является наличие множественных, повторно возникающих и часто видоизменяющихся соматических симптомов, которые обычно имеют место на протяжении ряда лет, предшествовавших обращению пациента к психиатру. Большинство пациентов прошли длительный и сложный путь, включая первичную и специальную медицинскую службу, в ходе которого были получены негативные результаты обследований и могут быть выполнены бесполезные операции. Симптомы могут относиться к любой части тела или системе, но наиболее часто встречаются желудочно-кишечные

ощущения (боль, отрыжка, регургитация, рвота, тошнота и т.д.), а также аномальные кожные ощущения (зуд, жжение, покалывание, онемение, болезненность и т.д.). Нередки сексуальные и менструальные жалобы.

Часто обнаруживается отчетливая депрессия и тревога, что может оправдать специфическое лечение.

Течение расстройства хроническое и флюктуирующее, часто сочетается с длительным нарушением социального, межперсонального и семейного поведения. Расстройство значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин, часто начинается в молодом возрасте.

Нередко обнаруживается зависимость или злоупотребление лекарственными препаратами (обычно седатиками или анальгетиками) как следствие частых медикаментозных курсов.

Достоверный диагноз требует наличия всех нижеприведенных признаков:

- а) наличие в течение не менее 2 лет множественных и переменных соматических симптомов, которым не было найдено адекватного соматического объяснения;
- б) постоянное неверие различным врачам, которые пытались разубедить пациента в существовании органической причины их симптомов и отказ следовать их советам;
- в) некоторая часть нарушения социального и семейного функционирования может быть отнесена за счет природы симптомов и обусловленного ими поведения.

F45.1 Недифференцированное соматоформное расстройство

Эта категория должна использоваться в случаях, когда соматические жалобы множественны, переменны и длительны, но в то же время полная и типичная клиническая картина соматизированного расстройства не обнаруживается.

Например, может отсутствовать напористый и драматический характер предъявления жалоб, последние могут быть сравнительно малочисленны или может полностью отсутствовать нарушение социального и семейного функционирования. Основания для предположения психологической обусловленности могут иметь место, а могут и отсутствовать, но не должно быть соматических оснований для психиатрического диагноза.

F45.2 Ипохондрическое расстройство

Основной признак заключается в постоянной озабоченности возможностью заболевания одним или более тяжелым и прогрессирующим соматическим расстройством. Больные постоянно предъявляют соматические жалобы или проявляют озабоченность своим соматическим состоянием. Нормальные или обыкновенные ощущения и явления часто интерпретируются больным как аномальные и неприятные, причем внимание обычно фокусируется на одном или двух органах или системах организма. Больной может назвать предполагаемое соматическое заболевание или дефект тела, тем не менее степень убежденности в наличии заболевания обычно меняется от консультации к консультации, причем пациент считает более вероятным то одно заболевание, то другое. Нередко больной предполагает, что помимо основного заболевания существует и дополнительное.

Часто присутствуют выраженные депрессия и тревога, которые могут оправдать установление дополнительного диагноза. Расстройство редко впервые проявляется в возрасте после 50 лет, а симптоматика и нарушение продуктивности обычно имеют

хронический и волюнтарный характер. Не должно быть устойчивого бреда, тема которого касается функций или формы тела.

Для достоверного диагноза необходимо сочетание обоих критериев:

а) наличие постоянных идей о существовании одного или более тяжелых соматических заболеваний, обуславливающих имеющийся симптом или симптомы, или фиксация на предполагаемом уродстве, причем указанная идея сохраняется, несмотря на то, что не обнаружено адекватное соматическое объяснение соответствующим жалобам;

б) постоянное неверие различным докторам, пытающимся убедить пациента в отсутствии соматической болезни, обуславливающей их симптомы.

Включаются: дисморфобия (небредовая); ипохондрический невроз; ипохондрия; нозофобия.

F45.3 Соматоформная вегетативная дисфункция

Жалобы предъявляются больным таким образом, будто они обусловлены физическим расстройством той системы или органа, которые в основном или полностью находятся под влиянием вегетативной нервной системы, т.е. сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной или дыхательной системы. (Сюда частично относится и мочеполовая система.) Наиболее частые и яркие примеры относятся к сердечно-сосудистой системе ("невроз сердца"), дыхательной системе (психогенная одышка и икота) и желудочно-кишечной системе ("невроз желудка" и "нервный понос"). Симптомы обычно бывают двух типов, ни один из которых не указывает на физическое расстройство затрагиваемого органа или системы. Первый тип симптомов, на котором во многом основывается диагностика, характеризуется жалобами, отражающими объективные признаки вегетативного возбуждения, такие как сердцебиение, потение, покраснение и тремор. Второй тип характеризуется более идiosинкратическими, субъективными и неспецифическими симптомами, такими как ощущение мимолетных болей, жжения, тяжести, напряжения, ощущения раздувания или растяжения. Эти жалобы относятся больными к определенному органу или системе (к которым может относиться и вегетативная симптоматика). Характерная клиническая картина складывается из отчетливого вовлечения вегетативной нервной системы, дополнительных неспецифических субъективных жалоб и постоянных ссылок больного на определенный орган или систему в качестве причины своего расстройства.

У многих больных с этим расстройством имеются указания на наличие психологического стресса или затруднения и проблемы, которые представляются связанными с расстройством. Тем не менее у значительной части больных, отвечающих критериям данного расстройства, отягощающие психологические факторы не выявляются.

В некоторых случаях могут также присутствовать незначительные нарушения физиологических функций, такие как икота, метеоризм и одышка, но сами по себе они не нарушают основного физиологического функционирования соответствующего органа или системы.

Для достоверного диагноза требуются все следующие признаки:

а) симптомы вегетативного возбуждения, такие как сердцебиение, потение, тремор, покраснение, которые имеют хронический характер и причиняют беспокойство;

б) дополнительные субъективные симптомы, относящиеся к определенному органу или системе;

в) озабоченность возможным серьезным (но часто неопределенным) заболеванием этого органа или системы, причем повторные объяснения и разуверения на этот счет врачей остаются бесплодными;

г) отсутствуют данные о существенном структурном или функциональном нарушении данного органа или системы.

F45.30 Сердце и сердечно-сосудистая система

Включаются: невроз сердца; синдром Да Коста; нейроциркуляторная астеня.

F45.31 Верхний отдел желудочно-кишечного тракта

Включаются: невроз желудка; психогенные аэрофагии; икота; диспепсия; пилороспазм.

F45.32 Нижний отдел желудочно-кишечного тракта

Включаются: психогенный метеоризм; синдром раздраженного кишечника; синдром газовой диареи.

F45.33 Дыхательная система

Включаются: психогенные формы кашля и одышки.

F45.34 Мочеполовая система

Включаются: психогенное повышение частоты мочеиспускания; психогенная дизурия.

F45.38 Другие органы или системы

F45.4 Хроническое соматоформное болевое расстройство

Ведущей жалобой является постоянная, тяжелая и психически угнетающая боль, которая полностью не может быть объяснена физиологическим процессом или соматическим расстройством и которая появляется в сочетании с эмоциональным конфликтом или психосоциальными проблемами, которые могут быть расценены в качестве главной причины. Результатом обычно является отчетливое усиление поддержки и внимания со стороны отдельных лиц либо медиков.

Сюда не включается боль предположительно психогенного происхождения, которая возникает в течение депрессивного расстройства или шизофрении. Боли, возникающие по известным или подразумеваемым психофизиологическим механизмам, такие как боль мышечного напряжения или мигрень, но у которых предполагается психогенное происхождение, кодируются по шифру F54 (психологические или поведенческие факторы, связанные с расстройствами или заболеваниями, классифицируемыми в других разделах), плюс - дополнительным кодом из других рубрик МКБ-10 (например, мигрень F43.-).

Включаются: психалгия; психогенные боль в спине или головная боль; соматоформное болевое расстройство.

F45.8 Другие соматоформные расстройства

При этих расстройствах жалобы больных не опосредуются вегетативной нервной системой и ограничиваются отдельными системами либо частями тела; это контрастирует с множественностью и изменчивостью интерпретаций происхождения симптомов и эмоциональных расстройств, обнаруживаемых при соматизированном расстройстве (F45.0) и недифференцированном соматоформном расстройстве (F45.1). Повреждений тканей при этом не имеется.

Сюда же следует относить любые другие расстройства ощущений, возникающие вне связи с органическими расстройствами, которые тесно связаны по времени со стрессорными событиями и проблемами или приводят к значительно возрастающему вниманию к пациенту либо со стороны отдельных лиц, либо медиков. Ощущения разбухания, движений по коже и парестезий (покалывание и/или онемение) представляют собой частые примеры.

Сюда следует включить следующие типы расстройств:

- а) "истерический ком" (ощущение комка в горле, вызывающее дисфагию), а также другие формы дисфагии;
- б) психогенная кривошея и другие расстройства, сопровождающиеся спазмодными движениями (но исключая синдром Туретта);
- в) психогенный зуд (но исключая специфические кожные расстройства, такие как алопецию, дерматиты, экзему или утрикарию психогенного генеза F54);
- г) психогенную дисменорею (но за исключением диспареунии (F52.6) и фригидности (F52.0));
- д) скрежетание зубами.

F45.9 Соматоформное расстройство, неуточненное

Включается: неуточненное психофизиологическое; психосоматическое расстройство.

К соматоформным расстройствам примыкает также неврастения, хотя она и выделяется в отдельной рубрике.

F48.0 Неврастения

Картина этого расстройства подвержена значительным культуральным вариациям; существуют два основных типа, которые имеют много общего. При первом типе основным симптомом являются жалобы на повышенную утомляемость после умственной работы, часто проявляется снижение профессиональной продуктивности или эффективности в повседневных делах. Умственная утомляемость обычно описывается как неприятное вмешательство отвлекающих ассоциаций или воспоминаний, невозможность сосредоточиться и непродуктивное мышление. При другом типе основным является физическая слабость и истощаемость после минимальных усилий, сопровождающаяся чувством боли в мускулах и невозможность расслабиться. При обоих типах обычными являются и другие неприятные физические ощущения, такие как головокружение, тензионные головные боли и чувство общей неустойчивости. Обычно также озабоченность по поводу умственного и физического неблагополучия, раздражительность, ангедония (потеря чувства радости, наслаждения) и небольшие степени подавленности и тревожности. Часто нарушены начальные и промежуточные фазы сна, однако выраженной может быть и гиперсомния.

Для достоверного диагноза требуются следующие признаки:

- а) постоянные жалобы на повышенную утомляемость после умственной работы или жалобы на слабость в теле и истощение после минимальных усилий;
- б) по крайней мере два из следующих симптомов:
 - ощущение мускульных болей,
 - головокружение,
 - тензионная головная боль,

- нарушение сна,
- неспособность расслабиться,
- раздражительность,
- диспепсия.

в) любые имеющиеся вегетативные или депрессивные симптомы не настолько продолжительны и тяжелы, чтобы соответствовать критериям более специфических расстройств, описываемых в данной классификации.

Несколько иную концепцию соматоформных расстройств дает американская классификация DSM-IV (1994). Под ними понимается общее медицинское состояние, которое не может быть полностью объяснено соматическим заболеванием, прямыми эффектами воздействия вещества или другим психическим расстройством (например, паническим расстройством). Соматические симптомы не должны вызываться преднамеренно и причинять клинически значимое страдание и нарушение уровня трудовой адаптации. В этой рубрике выделяются следующие диагностические категории.

300.81 Соматизированное расстройство

А. В анамнезе имеются указания на многочисленные физические жалобы, начавшиеся в возрасте до 30 лет и продолжающиеся в течение нескольких лет, повлекшие обращение за медицинской помощью или значительное нарушение социально-трудовой адаптации или другой области деятельности.

Б. Каждый из следующих критериев должен быть выполнен, симптомы могут наблюдаться в любом периоде течения расстройства:

1) четыре болевых симптома: наличие указаний на болевые ощущения по крайней мере в четырех различных локализациях или функциональных системах (например, в голове, животе, спине, суставах, конечностях, груди, прямой кишке, в период месячных, во время полового акта или мочеиспускания);

2) два желудочно-кишечных симптома: наличие указаний на, по крайней мере, два неболевых желудочно-кишечных симптома (например, тошнота, метеоризм, рвота, не связанная с беременностью, диарея или непереносимость нескольких видов пищи);

3) один симптом из половой сферы: наличие указаний на, по крайней мере, один неболевой половой или репродуктивный симптом (например, половое безразличие, эректильная или эякуляторная дисфункция, нерегулярные или обильные месячные, рвота во время беременности);

4) один псевдоневрологический симптом: наличие указаний на, по крайней мере, один неболевой симптом или дефицит из неврологической сферы (например, конверсионные симптомы, такие как нарушение координации, паралич или локальная слабость, трудности при глотании или ощущение "кома" в горле, афония, задержка мочи, галлюцинации, потеря тактильной или болевой чувствительности, двоение в глазах, слепота, глухота, судороги, диссоциативные симптомы, такие как амнезия или потеря сознания, но не обморок).

В. Либо 1), либо 2):

1) соответствующее медицинское обследование не может полностью объяснить симптомы из критерия Б каким-либо соматическим заболеванием или прямым воздействием вещества (например, наркотиков или лекарственных препаратов);

2) при наличии сопутствующего медицинского заболевания предъявляемые больным жалобы и связанное с ними нарушение социально-трудовой адаптации не могут быть полностью объяснены анамнестическими указаниями, данными физикального и лабораторного обследований.

Г. Симптомы не выдумываются и не вызываются преднамеренно.

300.81 Недифференцированное соматоформное расстройство

А. Наличие одной или более физических жалоб (например, усталость, потеря аппетита, желудочно-кишечные или мочеполовые жалобы).

Б. Либо 1), либо 2):

1) соответствующее медицинское обследование не может полностью объяснить предъявляемые жалобы каким-либо соматическим заболеванием или прямым воздействием вещества (например, наркотиков или лекарственных препаратов);

2) при наличии сопутствующего медицинского заболевания предъявляемые жалобы и связанное с ними нарушение социально-трудовой адаптации не могут быть полностью объяснены анамнестическими указаниями, данными физикального и лабораторного обследований.

В. Симптомы вызывают клинически значимое страдание или нарушение социально-трудовой адаптации или другой области деятельности.

Г. Длительность расстройства не менее 6 месяцев.

В. Расстройство не удовлетворяет в большей степени другому психическому расстройству (например, другому соматоформному расстройству, половой дисфункции, расстройству настроения, тревожному расстройству, расстройству сна или психотическому расстройству).

Е. Симптомы не выдумываются и не вызываются преднамеренно.

300.11 Конверсионное расстройство

А. Один или более симптомов или дефицитов (выпадений), поражающих моторную или сенсорную сферу и предполагающий наличие неврологического или общего медицинского заболевания.

Б. Психологические факторы участвуют в развитии симптома или дефицита, т.к. их появлению или эскалации предшествуют конфликтные ситуации и другие стрессовые факторы.

В. Симптом или дефицит не выдумывается и не вызывается преднамеренно (как при ложном расстройстве или симуляции).

Г. После соответствующего обследования симптом или дефицит не могут быть полностью объяснены каким-либо соматическим заболеванием или прямым воздействием вещества или культуральными особенностями поведения.

Д. Симптом или дефицит вызывают клинически значимое страдание или нарушение социально-трудовой адаптации или другой области деятельности.

Е. Симптом или дефицит не ограничиваются болевыми ощущениями или половой дисфункцией и не наблюдаются исключительно в период соматизированного расстройства, а также не отвечают больше критериям других психических расстройств.

Предусматривается возможность уточнения:

- с симптомами или дефицитом моторной сферы (например, нарушение координации и баланса, паралич или локальная слабость, трудности при глотании или "ком в горле", афония и задержка мочи);
- с симптомами или дефицитом сенсорной сферы (например, потеря тактильной или болевой чувствительности, двоение в глазах, слепота, глухота и галлюцинации);
- с судорогами или конвульсиями;
- со смешанными проявлениями.

307.XX Болевое расстройство

А. Болевое ощущение достаточной тяжести одной или более анатомической локализации является доминирующим признаком в клинической картине и требует клинического внимания.

Б. Боль вызывает клинически значимое страдание или нарушение социально-трудовой адаптации или другой области деятельности.

В. Психологические факторы играют важную роль в возникновении боли, в формировании ее тяжести, развитии ее обострений или ее продолжении.

Г. Симптом или дефицит не выдумываются и не вызываются преднамеренно (как при ложном расстройстве или симуляции).

Д. Боль не удовлетворяет лучшим образом критериям расстройства настроения, тревожного или психотического расстройства и не отвечает критериям диспареунии.

307.80 Болевое расстройство, связанное с психологическими факторами: психологические факторы играют определяющую роль в развитии, тяжести, обострении или продолжении боли (если имеется общее медицинское заболевание, то оно не играет определяющей роли в возникновении боли). Этот вариант болевого расстройства не диагностируется, если удовлетворяются критерии соматизированного расстройства.

307.89 Болевое расстройство, связанное одновременно с психологическими факторами и общим медицинским заболеванием: одновременно психологические факторы и общее медицинское заболевание играют важную роль в развитии, определении тяжести, обострений или продолжении боли. Общее медицинское заболевание или анатомическая локализация боли кодируется по III оси.

Предусмотрена возможность регистрации **острой боли** (при длительности до 6 месяцев) и **хронической боли** (при длительности более 6 месяцев).

300.7 Ипохондрия

А. Озабоченность вследствие неправильного истолкования телесных симптомов страхами (подозрениями) или идеей тяжелого заболевания.

Б. Озабоченность продолжается, несмотря на отсутствие объективных признаков соматического заболевания и попытки разубеждения больного.

В. Убежденность в симптомах критерия А не достигает бредовой степени (как в соматическом типе Бредового расстройства) и не ограничивается вниманием к своей внешности (как при телесном дисморфофобическом расстройстве).

Г. Озабоченность вызывает клинически значимое страдание или нарушение социально-трудовой адаптации или других важных областей деятельности.

Д. Длительность расстройства превышает 6 месяцев.

Е. Озабоченность не определяется лучшим образом критериями Генерализованного тревожного расстройства, Obsessивно-компульсивного расстройства, Панического расстройства, Большого депрессивного эпизода, Тревоги расставания или Другого соматоформного расстройства.

Возможно уточнение:

Со снижением критики, если большую часть времени больной не осознает, что озабоченность развитием тяжелого заболевания чрезмерна и необоснована.

300.7 Телесное дисморфическое расстройство

А. Озабоченность воображаемым дефектом внешности. Если легкая физическая аномалия присутствует, выраженность озабоченности явно чрезмерна.

Б. Озабоченность вызывает клинически значимое страдание или нарушение социально-трудовой адаптации или других важных областей деятельности.

В. Озабоченность не определяется лучшим образом критериями другого психического расстройства (например, неудовлетворенностью формой и размерами тела при Нервной анорексии).

300.81 Соматоформное расстройство, нигде более не классифицируемое

Эта категория включает расстройства, не отвечающие критериям других соматоформных расстройств (например, ложная беременность, непсихотические ипохондрические симптомы длительностью менее 6 месяцев, другие физические жалобы длительностью менее 6 месяцев и т.д.).

Дифференциально-диагностический алгоритм для соматоформных расстройств по DSM-IV приведен на рисунке 3.9.1.

Таким образом, классификации МКБ-10 и DSM-IV несколько различаются между собой в определении и систематике соматоформных расстройств (см.табл.3.9.1). Хотя основные понятия соматизированного и недифференцированного соматоформного расстройства, а также ипохондрии близки в обеих классификациях и принципиально не различаются, американские критерии более дифференцированы, требуют обязательного наличия множественных соматических жалоб и почти всегда включают в себя отчетливый конверсионный (истерический) компонент. Более того, выделена специальная диагностическая категория, где конверсионные расстройства доминируют. В МКБ-10 эта симптоматика традиционно рассматривается в рамках диссоциативных (истерических) расстройств, которые выделены в отдельную рубрику, хотя и допускается некоторая степень истерического поведения при всех соматоформных расстройствах, а отдельные конверсионные симптомы, включая "истерический ком", психогенную кривошею, зуд, дисменорею и т.д., включены в диагностическую категорию Другие соматоформные расстройства.

Табл. 3.9.1. Сравнительная классификация соматоформных расстройств по МКБ-10 и DSM-IV.

МКБ-10	DSM-IV
F45.0 Соматизированное расстройство	300.81 Соматизированное расстройство
F45.1 Недифференцированное соматоформное расстройство	300.81 Недифференцированное соматоформное расстройство
F45.2 Ипохондрическое расстройство	300.11 Конверсионное расстройство
F45.3 Соматоформная вегетативная дисфункция	300.XX Болевое расстройство
F45.4 Хроническое соматоформное болевое расстройство	300.7 Ипохондрия
F45.8 Другие соматоформные расстройства	300.7 Телесное дисморфическое расстройство
F45.9 Соматоформное расстройство, неучтенное	300.81 Соматоформное расстройство, нигде более не классифицируемое

По-видимому, эти различия связаны с тем, что в американской психиатрии с момента введения термина "соматизация" (Steckel H., 1943), под ним понимался глубокий невроз ("болезнь сознания") с психоаналитических и психодинамических позиций. В этой связи психосоматические расстройства почти всегда трактовались, исходя из фрейдовской концепции конверсии или как выражение личностного (психологического) страдания в форме телесных жалоб (Ford C.V., 1983; Kellner R., 1986, 1990; Pilowski I., 1986 и др.).

Другим существенным отличием между классификациями является выделение категории так называемых соматоформных вегетативных дисфункций в МКБ-10. Этим, по-видимому, отдается дань долгое время существовавшей в европейской психиатрии концепции вегетоневрозов и органоневрозов. Вместе с тем, нельзя не заметить, что феноменологически многие проявления вегетоневрозов, особенно невроза сердца (синдром Да Коста, нейроциркуляторная дистония с вегетодиэнцефальными кризами) и дыхательной системы (одышка, кашель, чувство нехватки воздуха), практически не отличимы от соматической тревоги и, в частности, от симптоматики панических атак.

К этому же примыкает сохранение в МКБ-10 в виде отдельной диагностической категории (за рамками соматоформных расстройств) традиционного для европейских психиатров понятия неврастения (Charcot J., 1889; Freud S., 1895; Janet P., 1903; Pichot P., 1990), хотя сам термин был введен американским врачом Beard G.M. (1869, 1980). Как известно, помимо симптоматики психической и физической астении, это расстройство характеризуется выраженными

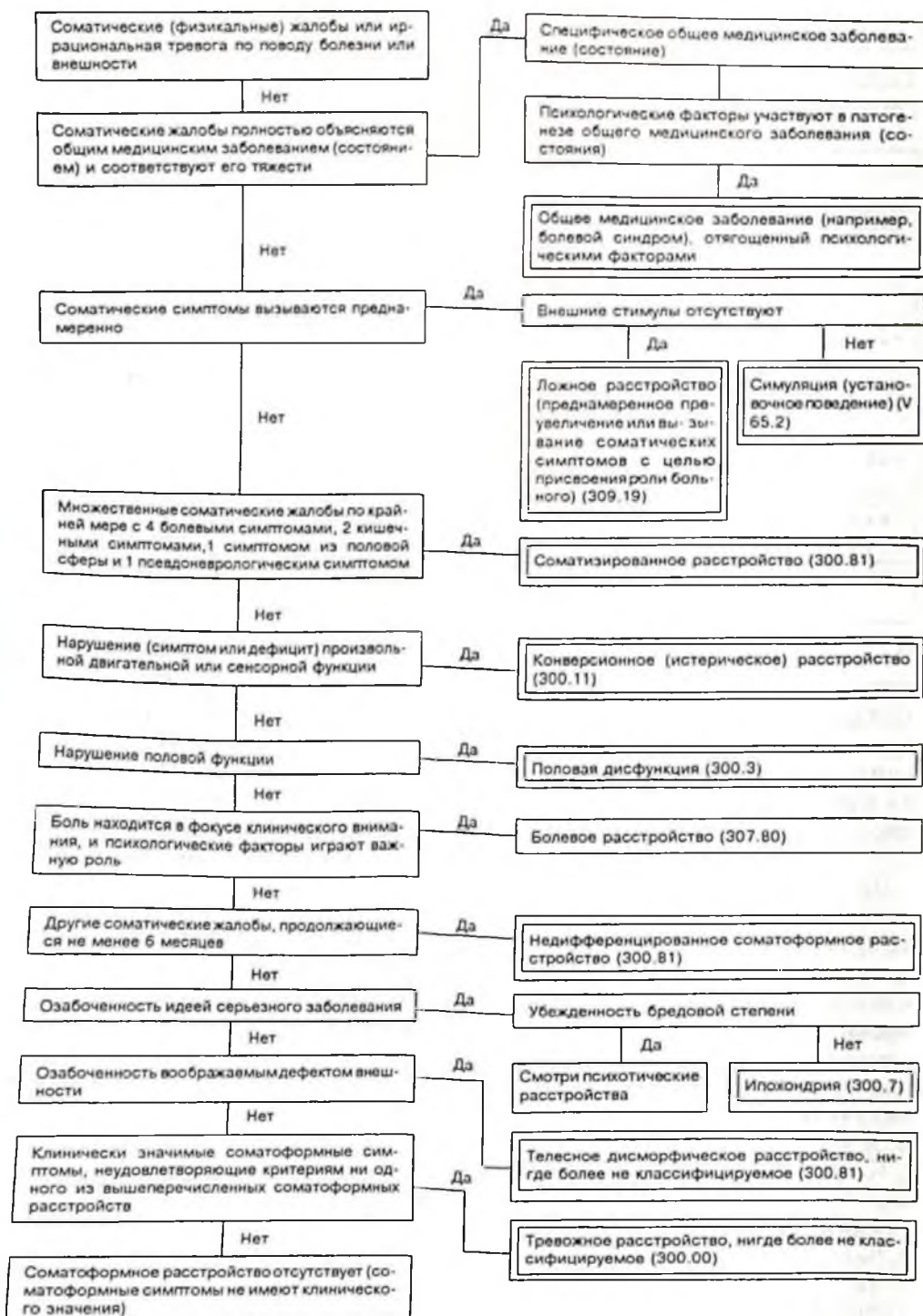


Рис. 3.9.1. Дифференциально-диагностический алгоритм для соматоформных расстройств по DSM-IV.

соматическими жалобами (Sartorius N., 1990 и др.). Некоторые зарубежные исследователи отождествляют неврастению с модным в последнее время синдромом хронической усталости (Malt V.F., 1990; Wessely S., 1995 и др.). Неврастению следует дифференцировать прежде всего с депрессией, дистимией и смешанными тревожными расстройствами, что нередко бывает сделать весьма затруднительно.

Еще одним отличием является справедливое, на наш взгляд, выделение в DSM-IV дисморфофобического синдрома телесное дисморфическое расстройство в виде отдельной диагностической категории. В МКБ-10 он рассматривается в рамках ипохондрического расстройства. Дело в том, что дисморфофобические переживания могут быть достаточно устойчивым и изолированным симптомокомплексом, приближающимся по своей феноменологии к навязчивостям (Коркина М.В., 1984, 1988; Rappoport J.L., 1989; Holmberg G., 1991; Phillips K.A., 1991 и др.). Это отчасти подтверждается достаточно высокой эффективностью при обоих состояниях антидепрессантов с мощным серотонинергическим влиянием (кломипрамин, флуоксетин, пароксетин и др.), что может свидетельствовать также о возможном биологическом родстве их патогенеза (Phillips K.A., 1991; Hollander E. с соавт., 1993; McElroy S., 1994 и др.).

И, наконец, определенные различия между классификациями имеются в отношении категории болевого расстройства. В МКБ-10 это более узкое понятие, поскольку включает только хронические соматоформные (т.е. органического субстрата) боли с участием психологических факторов, но без явной истерической переработки. В DSM-IV психогенные факторы играют решающую роль в развитии болевого синдрома, который может быть также обусловлен и соматическим заболеванием. В этой классификации предусмотрена возможность регистрации как острой (до 6 месяцев), так и хронической боли.

Приведенные современные систематики соматоформных расстройств являются новыми и несколько необычными для отечественных психиатров, привыкших рассматривать психосоматические и психологические состояния прежде всего в различных нозологических рамках (Ушаков Г.К., 1978; Ануфриев А.К., 1978; Вертоградова О.П., 1983; Наджаров Р.А., Смулевич А.Б., 1983; Коркина М.В., 1984, 1988; Смулевич А.Б., 1987; Лакосина Н.Д., 1988; Смулевич А.Б. с соавт., 1992 и др.). При этом, как и в прежних европейских классификациях и МКБ-9, соматоформные расстройства обычно диагностировались в виде маскированных депрессий, неврозов (в том числе вегетоневрозов, неврастении, истерии и ипохондрического невроза) и психозов (обычно в рамках вялотекущей неврозоподобной шизофрении или хронических бредовых, паранойяльных синдромов при параноидной форме). Нельзя не признать, что с точки зрения выбора терапии и прогноза ее

эффективности старый подход представляется значительно более оправданным и прагматичным.

В частности, в новых классификациях совершенно растворилось популярное в 70-80-е годы понятие маскированной или соматизированной депрессии, которая редко встречается в большой психиатрии, но составляет большое число хронически больных в общей практике и хорошо поддается лечению антидепрессантами. Наиболее близкими к ней диагностическими категориями в новых классификациях являются недифференцированное соматоформное расстройство и хроническое болевое расстройство, хотя они и исключают возможность диагностики аффективных расстройств. Неудовлетворенность таким положением заставляет некоторых исследователей в последнее время вновь ставить вопрос о необходимости разработки диагностических критериев "соматизированного аффективного расстройства" (Goldberg D.R., Bridges K., 1991 и др.).

Нельзя не отметить и массивное перекрытие симптоматики или высокую коморбидность соматоформных расстройств с так называемыми малыми и хроническими психическими расстройствами, к которым, помимо дистимии и неврастении, можно отнести смешанное тревожно-депрессивное расстройство, малое депрессивное расстройство, короткие депрессивные эпизоды и расстройства адаптации с пролонгированной депрессивной или тревожно-депрессивной реакцией. Все это свидетельствует о недостаточной прогностической определенности (в том числе в терапевтическом плане) и диагностической валидности указанных новых диагностических категорий. Наиболее часто такие больные группируются вокруг различных специалистов в поликлиниках или участковых терапевтов. Их характеризует обращение за помощью к врачу по поводу разнообразных, а нередко только по поводу одной или двух соматических жалоб (чаще всего это неприятные сенестопатические или алгические ощущения, которые не проходят, несмотря на исключение после медицинского обследования их соматического генеза) и полное отрицание у себя психических нарушений, даже несмотря на разъяснения врача. Обычно это происходит путем вытеснения психологически неприятных аффективных - тревожных, депрессивных или смешанных тревожно-депрессивных переживаний. У всех этих больных заболевание, как правило, имеет хроническое течение с мерцанием выраженности симптоматики в зависимости от социальных и психологических проблем больного. Кроме того, во многих случаях они действительно страдают сопутствующими хроническими соматическими заболеваниями, не отражающими, правда, характер и интенсивность предъявляемых жалоб. Больные различаются между собой лишь в степени соматизации и отрицания психических нарушений или неспособности выразить свои аффективные переживания (алекситимия). Причем, чем больше последние, тем обычно

выше уровень и тяжесть наблюдающихся соматоформных расстройств (от недифференцированных до типичных соматизированных, хронических болевых или ипохондрических), а в некоторых случаях может присоединяться более типичная конверсионная симптоматика. Всем этим больным плохо помогает традиционное обезболивающее или другое специфическое соматическое лечение, но достаточно отчетливый и быстрый эффект оказывают дифференцированная психофармакотерапия (прежде всего антидепрессанты и транквилизаторы) и адекватная психотерапия (особенно аналитические методы).

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ СОМАТИЗИРОВАННЫХ И СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Наряду с клинико-диагностическими сложностями в последнее время проблема соматоформных расстройств привлекла к себе внимание психиатров в связи экономическими аспектами, поскольку около 20% всех средств, отпущенных на здравоохранение, расходуется именно на этих больных (Kellner R., 1990; Смулевич А.Б. с соавт., 1992; Дробижев М.Ю., Лебедева М.О., 1992; Wise T.N., 1992 и др.). Популяционная распространенность соматоформных расстройств остается точно неизвестной, однако, по данным американских и британских исследователей, ими могут страдать 20-25% всех больных общей практики. Малоизученными по-прежнему являются вопросы феноменологии, эпидемиологии, прогноза, течения и терапии соматоформных расстройств.

Более других диагностических категорий внимание современных исследователей привлечено к соматизированному расстройству, недифференцированному соматоформному расстройству, хроническому болевому синдрому и ипохондрии. Именно при этих состояниях чаще всего наблюдается различной степени выраженности депрессивная, тревожная или дистимическая симптоматика и именно они наиболее часто встречаются в амбулаторной практике.

Соматизированное расстройство американскими исследователями обычно рассматривалось в рамках истерии или синдрома Брике (Hall R.C. с соавт., 1980; Ford C.V., 1983; Kellner R., 1986, 1990; Wise T.N., 1992 и др.), а отечественными авторами чаще описывалось в виде сенесто-ипохондрического синдрома в рамках депрессии или малопрогрессирующей шизофрении и реже в рамках невротозов (Ануфриев А.К., 1978; Ушаков Г.К., 1978; Вертоградова О.П., 1980; Суворов А.К., 1983; Смулевич А.Б., 1987; Лакосина Н.Д., 1987; Смулевич А.Б. с соавт., 1992; Морковкина И.В., Серпуховитина Т.В., 1992 и др.).

В соответствии с определением новых классификаций соматизированное расстройство представляет собой самостоятельную диагностическую категорию. Оно значительно чаще встречается у женщин, среди которых распространенность заболевания составляет 0,5-2%, чем у мужчин (0,2%) (DSM-IV, 1994; Shader R.I., 1994).

D.Kellner (1990) считает, что свыше 4% населения испытывают множественные хронические сенестоалгические переживания при отсутствии указаний на их органическую природу. Более того, преходящие ощущения телесного дискомфорта часто наблюдаются у практически здоровых лиц. Среди родственников первой степени по женской линии у 10-20% наблюдается соматизированное расстройство, а по мужской линии чаще, чем в популяции, встречаются антисоциальные личностные черты и токсикоманические зависимости (DSM-IV, 1994). Культуральные факторы оказывают значительное влияние на преобладающую феноменологию, течение и распространенность соматизированного расстройства среди полов.

Преморбидные личностные черты характеризуются преобладанием истерических, пограничных и антисоциальных черт. Начало заболевания обычно приходится на поздний пубертатный или молодой возраст (до 30 лет) и связано с появлением многочисленных жалоб со стороны различных органов и систем. Наиболее часто встречаются жалобы на сердечно-легочные (одышка, хроническая нехватка воздуха, боли или тяжесть в области сердца и т.д.), желудочно-кишечные (тошнота, рвота), неврологические (боли в конечностях, трудности при глотании, амнезия), половые или репродуктивные (болезненные месячные, ощущение жжения в половых органах) нарушения. Больные всегда живо и в преувеличенных выражениях описывают свои ощущения, однако четкая локализация и конкретная информация часто отсутствуют.

Больные активно ищут помощи, нередко сразу у врачей нескольких специальностей. Тщательные медицинские обследования обычно не приводят к каким-либо находкам, хотя во многих случаях выявляются так называемые неспецифические или функциональные нарушения типа синдрома раздражения толстого кишечника. Следует подчеркнуть, что исключение тяжелого органического заболевания отнюдь не означает, что в генезе подобных расстройств не участвуют физические факторы, такие как преходящая тканевая патология, мышечное растяжение, чрезмерная функциональная активность и некоторые нерезкие соматические нарушения (Lesse S., 1967; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1987; Kellner D., 1990 и др.).

К 30 годам больные, как правило, имеют уже солидный стаж общения с различными врачами, в том числе хирургами, специалистами нетрадиционной медицины, экстрасенсами, знахарями и т.д. История заболевания и количество проведенных параклинических обследований (порой весьма сложных и дорогостоящих - типа

магнитно-ядерного резонанса или лапароскопии), а также причудливость проведенных методов лечения (иногда серьезных хирургических вмешательств) и разнообразие принятых лекарств впечатляют.

Течение соматизированных нарушений быстро приобретает хронический характер. Выраженность симптоматики может меняться с течением времени, но она редко исчезает полностью. Как правило, больные ежегодно проводят дополнительные медицинские обследования. У некоторых больных (от 4 до 9% всех больных общей практики DSM-IV, 1994) формируются патологические представления об особом тяжелом соматическом заболевании или возникает страх (озабоченность) возможностью его развития. В этих случаях речь идет уже об ипохондрических переживаниях, которые встречаются в равной степени у мужчин и женщин.

Такие больные часто выражают недоверие к врачу, требуют проведения дополнительных обследований, использования новых методов лечения. У многих из них при этом отмечаются отчетливые симптомы тревоги или тревожной депрессии, хотя сами больные их отрицают. Ипохондрическая симптоматика чаще развивается на пятом или шестом десятке жизни и носит упорный, персистирующий характер. Больные преувеличивают выраженность симптоматических переживаний, интерпретируют их в плане развития предполагаемого заболевания и пытаются убедить в этом врачей. Постепенно они как бы вживаются в роль тяжело больных и не поддаются разубеждению, хотя ипохондрические образования редко превышают уровень сверхценных идей.

Семейная и социальная жизнь больных соматизированным и ипохондрическим расстройствами отличается неустроенностью и крайней нестабильностью, нередко наблюдаются эпизоды импульсивного или антисоциального поведения и суицидальные попытки (чаще демонстративные).

У многих больных отмечается отчетливая депрессивная или тревожная симптоматика, которая нередко развивается в развернутом расстройстве, отвечающие соответствующим диагностическим критериям. По данным нескольких исследований, различной степени выраженности депрессивная симптоматика наблюдается у 80-87% больных с сенесто-алгическими переживаниями в рамках соматизированного, недифференцированного соматоформного или хронического болевого расстройств (Lindsay P.G., Wyckoff M., 1981; Ve Knorring A.L., 1983; Ford C.V., 1983; Katon W., 1988; Maruta T. соавт., 1989 и др.). При этом у 30-50% тяжесть симптоматики достигает уровня большого депрессивного эпизода. Эти цифры значительно превышают число депрессий у больных с реальной соматической патологией (Katon W., 1982; Kellner D., 1990 и др.). В этом отношении интересна работа E.F. Dworkin с соавт., который обследовал 1000 поликлинических больных и показал, что при одн

болевым симптоме без органической причины частота возникновения депрессивной симптоматики не отличается от контрольного уровня, но при двух болевых симптомах она возрастает в 6 раз, а при трех - в 8 раз. Другими словами, существует четкая корреляционная связь между степенью соматизации и вероятностью развития депрессии.

Следует также напомнить, что соматические жалобы (прежде всего болевые симптомы) достаточно типичны для депрессивных и дистимических больных и наблюдаются примерно в 60% случаев, что превышает уровень болевых жалоб при хронических соматических заболеваниях (Lindsey P.G., Wyckoff M., 1981; Von Knorring A.L. с соавт., 1983; Magni G. с соавт., 1985; Wells K.B., 1989; Lecrubier Y., 1993 и др.). Наиболее часто эти больные предъявляют жалобы на боли в суставах, головные боли, боли в спине и животе. В отличие от больных с соматоформными расстройствами, эта симптоматика полностью исчезает вместе с фазовыми проявлениями.

Если боль феноменологически, а возможно и по механизмам возникновения (серотонинергический дефицит), связана с депрессией, то другие характеристики соматизированных расстройств, такие как сердечно-легочные (тахикардия, аритмия, сердцебиения, "перебои" в сердце, одышка, гипервентиляция, чувство нехватки воздуха) и вегето-неврологические (тремор, гипергидроз) в большей мере коррелируют с аффектом тревоги. Желудочно-кишечные расстройства часто присутствуют как при тревожных, так и при депрессивных переживаниях. Соматизированная симптоматика при тревожных состояниях носит более диффузный, множественный, генерализованный характер и затрагивает сразу несколько органов и систем (Katon W., 1984; Kellner D., 1990). Тревожный аффект часто сопровождает соматоформную вегетативную дисфункцию (F45.3) и ипохондрическое расстройство, но наиболее типичным и развернутым соматизированным проявлением тревоги является паническое расстройство, подробная клиника и терапия которого излагалась в главе 3.7.2.

Таким образом, можно считать, что аффективная патология и соматоформные переживания, по крайней мере у части больных, имеют общие механизмы, но почему одни больные подвержены соматизации, а другие нет - остается неясным.

К настоящему времени было проведено огромное число исследований по определению факторов риска в развитии соматизации, среди которых основное значение отводится складу личности, психогениям, влиянию микросреды и социокультуральных факторов (Katon W., 1988; Wells K.B., 1989; Malt V.F., 1990; Kellner D., 1990; Lipowski Z.J., 1990; Wise T.N., 1992 и др.).

Не вдаваясь в различные концепции происхождения соматизации, можно сказать, что все они в большинстве случаев исходят из психодинамических, либо даже психоаналитических предпосылок и связывают симптоматику соматоформных переживаний с

непереносимостью реальных конфликтов, эмоциональных переживаний при достаточной адаптации к соматизированным эквивалентам посредством механизмов вытеснения (Ford C. V., 1986). Полагают также, что для некоторых личностей является более удобным и приемлемым способ довербального общения, и именно в этих случаях "язык" телесных метафор выступает как средство коммуникации и экспрессии аффективных переживаний (Kirmayer H., 1984). В этой связи иногда говорят об алекситимии таких больных, т.е. неспособности вербально выразить свои душевные переживания и эмоциональное состояние.

Алекситимия в этом контексте выступает как особый тип личностной конституции и в то же время как вариант predisпозиции к развитию психосоматических или соматоформных расстройств. К отличительным особенностям этих людей относятся также бедность фантазирования и особый тип мышления ("pensee operatoire") или "мышление диспетчера", характерной чертой которого является чрезмерная склонность к детализации окружающего.

Исследования, проведенные в нашей клинике (Калинин В.В. с соавт., 1993), показали, что алекситимия фактически привносит в структуру различных психопатологических синдромов соматоформное начало, "соматизирует" психические переживания. В основе алекситимии, по-видимому, лежит своеобразная структурно-функциональная организация в деятельности головного мозга, которая выражается в определенной незрелости левого (доминантного) полушария и в недостаточности межполушарных взаимодействий, что, в конечном счете, и приводит к преобладанию соматоформных переживаний над аффективными. В пользу этого говорит то обстоятельство, что алекситимия положительно коррелирует с выраженностью соматоформной симптоматики и тревоги, тогда как корреляции с депрессией и обсессивно-компульсивной симптоматикой установлено не было. Фактор алекситимии отрицательно коррелирует с эффективностью терапии как антидепрессантами, так и альпразоламом (ксанакс, кассадан), что может свидетельствовать о его глобальном отрицательном прогностическом значении как для течения заболевания в целом, так и для психофармакотерапии в частности.

Переходя к вопросу о лечении соматизированных и других соматоформных расстройств, следует подчеркнуть, что они крайне трудны для терапии, и какой-либо единой, хорошо отработанной ее концепции не существует.

До последнего времени за рубежом в соответствии с господствующими психодинамическими представлениями о развитии соматоформной патологии предлагались лишь специфические психотерапевтические (в основном, психоаналитические) методы их коррекции, направленные на достижение осознания (повторного отреагирования) больным психологических (чаще всего внутренних конфликтов)

причин развития соматических симптомов. Считается, что устранение этих причин приводит и к исчезновению определенных, связанных с ними симптомов. Предлагались и другие бихевиористские, обучающие, расслабляющие, дыхательные и другие методики. Роль психофармакотерапии практически отрицалась (Ford C.V., 1983; Kellner D., 1986; Wise T.N., 1992; Shader R.I., 1994 и др.). Вместе с тем клиническая практика показывает, что применение одних только психологических методов у многих соматизированных больных затруднительно и не приводит к желательным результатам (Malt H.F., 1990). Дело в том, что в клинической картине нередко отмечаются выраженная симпатикотония, нарушения сна, скрытая агрессивность, связанные с несомненным нарушением норадренергической и серотонинергической функций.

В отечественной психиатрии выбор психофармакотерапии всегда определялся нозологической принадлежностью психосоматических нарушений (Смулевич А.Б., 1987; Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988 и др.). В настоящее время большинство авторов полагает, что тактика ведения больных с соматоформной симптоматикой должна сводиться либо к назначению антидепрессантов (Lindsey P.G., Wyckoff M., 1981; Maruta T. с соавт., 1989; Hollander E. с соавт., 1993; Von Knorring A.L., 1991), либо транквилизаторов (Bentel L., Schoenmeyer H., 1978; Heller R., Steger J., 1983; Laakman A. с соавт., 1991). Их назначение и эффективность определяются наличием и выраженностью депрессивного или тревожного аффекта и его связью с доминирующими соматоформными расстройствами.

Применение антидепрессантов с преимущественным влиянием на серотонинергические структуры (кломипрамин, флуоксетин, флувоксамин, сертралин) можно рекомендовать при преобладании тяжелых болевых синдромов и отсутствии указаний на органическое происхождение боли. Эффективность антидепрессантов возрастает, если болевые ощущения сопровождаются явной или латентной депрессивной симптоматикой в виде изменения болевой интенсивности в соответствии с типичной суточной ритмикой, а также в виде ранних пробуждений и сезонных обострений (весной и осенью) соматоформных расстройств. В этих случаях препаратами выбора становятся классические трициклические антидепрессанты (кломипрамин, имипрамин, amitриптилин).

У больных с вегетативной соматоформной дисфункцией и ипохондрией, у которых нередко преобладают тревожно-депрессивные переживания, наблюдаются нарушения сна, повышенный тонус симпатической нервной системы и высокий уровень невротизации личности в понимании Н.Ж. Еузенк (1964) и которые наиболее часто предъявляют сердечно-легочные и желудочно-кишечные жалобы, лучше помогают антидепрессанты с седативным компонентом действия типа тримипрамина (петилил, пертофран), доксемина (синэксан,

апонал) и особенно тразодона (дезерил, триттико) и миансерина (леривон, миансан), поскольку эти препараты вызывают минимальные побочные эффекты со стороны вегетативной нервной системы.

Достаточно хорошие результаты отмечаются также при применении альпразолама (ксанакс, кассадан) в дозах 1-2 мг/сут (Westbrook Н. с соавт., 1990 и др.), который, как известно, является переходным препаратом между антидепрессантами и транквилизаторами (см. главу 2.3.3). При более отчетливой выраженности удельного веса тревоги в статусе и особенно соматизированных ее проявлений (тремор, тахикардия, одышка, нехватка воздуха, гипергидроз) возрастает роль и других бензодиазепиновых транквилизаторов (клоназепам, феназепам, лоразепам). Их сублингвальное применение на фоне описанной выше тимоаналептической терапии нередко приводит к быстрой редукции соматических проявлений. Проявления соматической тревоги также хорошо купируются бета-блокаторами (пропранолол, окспренолол и др.) в дозе до 120 мг/сут.

При тяжелой ипохондрической симптоматике, охватывающей всю личность больного и достигающей бредового уровня, необходимо подключение в схему терапии нейрорептиков. Неплохой эффект оказывает сочетание небольших доз амитриптилина или средних доз миансерина (до 150 мг/сут) с пимозидом (ОРАП) в дозах от 2 до 8 мг/сут (Malt H.F., 1990).

Если соматизация сопровождается элементами дисфорического настроения, характеризующегося раздражительностью, скрытой или явной агрессивностью, тенденцией к обвинению окружающих в развитии своих соматических проблем. Преморбидно это, как правило, внешне стеничные личности, но очень чувствительные к фрустрирующим ситуациям, которые иногда повергают их в состояние резкой астении (усталость, потеря энергии, ощущение поражения и отвержения окружающими). У некоторых больных может развиваться более отчетливая дистимическая или атипичная депрессивная симптоматика. В этих случаях хороший эффект нередко оказывают ингибиторы МАО (ниаламид, фенелзин) и особенно препараты обратимого действия (пиразидол, моклобемид, инказан, бефол и др.), которые даже при длительном применении высоких доз (300-400 мг/сут) хорошо переносятся больными.

При более резистентных соматоформных расстройствах можно попробовать комбинированное применение различных антидепрессантов (лучше серотонинергических или обратимых ингибиторов МАО) с миансерином (Clemmensen Н. с соавт., 1988; Shmauss Н. с соавт., 1988; Malt H.F., 1990; Risder R.M., 1991; Tanum L., 1993). Считается, что одновременная блокада пресинаптических альфа-2-адренорецепторов усиливает синаптическую моноаминовую нейротрансдукцию. Применяемые дозы миансерина при этом обычно не превышают 60-90 мг/сут, трициклических антидепрессантов - 150 мг/сут,

обратимых ингибиторов МАО - 150-300 мг/сут. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина применяются в стандартных дозах. Для проведения комбинированной терапии лучше использовать препараты с коротким периодом полувыведения (см. табл. 1.3).

Учитывая крайнюю чувствительность соматизированных и ипохондрических больных к развитию побочных эффектов, лечение трициклическими антидепрессантами нужно начинать с применения малых доз - не более 12,5-25 мг/сут, осторожно и медленно повышая дозы на 12,5 мг/сут каждые 3-4 дня. Максимальная доза обычно не превышает 50-75 мг/сут. Начальные дозы миансерина (однократно, на ночь) составляют 30-60 мг/сут, максимальные 150 мг/сут. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина также желательно применять в постепенно нарастающих дозах. При этом начальная доза флуоксетина составляет не более 10 мг/сут, а сертралина - не более 50 мг/сут, тогда как оптимальный уровень доз флуоксетина не превышает 40 мг/сут, а для сертралина - 150 мг/сут.

Некоторые авторы (Zitman L. с соавт., 1990 и др.) справедливо полагают, что одним из главных условий успешной терапии соматизированных больных, особенно при преобладании болевых симптомов, является предоставление возможности больным самим определять и подбирать оптимальную терапевтическую дозу, поскольку любое, даже незначительное ее превышение сверх допустимого уровня, легко вызывает выраженные побочные эффекты, которые начинают перекрывать собственно терапевтический эффект антидепрессантов. Длительность курса тимоаналептической терапии индивидуально широко варьирует и в случае ее эффективности может достигать нескольких месяцев, после чего следует попытаться сделать осторожную попытку отмены препарата. При этом дозы снижают крайне постепенно и иногда оставляют 1-2 таблетки в неделю. При возобновлении симптоматики лучше вернуться к прежним дозам.

В целом успех терапии больных с соматоформными расстройствами определяется творческим подходом со стороны врача, предусматривающего прежде всего комплексное применение адекватных методов психофармакотерапии и психотерапии, кропотливый подбор препаратов и эффективной дозы, тщательный контроль за возникающими побочными явлениями и динамичное изменение терапии при переменах в состоянии больного.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИЙ В СОМАТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. МАСКИРОВАННЫЕ ДЕПРЕССИИ

Депрессия, тревога и сопутствующие им сомато-вегетативные симптомы являются едва ли не самыми частыми психическими нарушениями, встречающимися в общемедицинской практике, и в большинстве случаев с трудом поддаются разграничению, а нередко и сосуществуют в популяции.

В соответствии с данными ВОЗ от 3 до 6 % населения земли страдают депрессиями (риск заболевания в течение года составляет 20-30%) и только 20% из них ищут медицинской помощи и 2% нуждаются в госпитализации. 60-80% депрессий не попадают в поле зрения психиатра и лечатся интернистами (Costa-e-Silva J.-A., 1993). По мнению французского психиатра Y.Lecrubier (1993), эти цифры еще выше и достигают 70-90%. При этом более половины больных не осознают, что страдают каким-либо психическим расстройством, и предъявляют только соматические жалобы (Helman C., 1990; Wright A., 1991). Такие больные часто отказываются обсуждать с врачом свои душевные переживания, расценивая их как проявления слабости характера или как следствие своих жизненных проблем. Форма изложения и особенности психологических переживаний могут значительно различаться у отдельных больных и зависят от разных причин, в том числе от уровня образования, рода профессии, культуральных особенностей, социального происхождения, пола и т.д.

Наиболее часто (почти в двух третях случаев) встречаются легкие формы депрессивных и тревожных расстройств, причем гипердиагностика последних происходит за счет гиподиагностики депрессий. Дифференциальная диагностика между так называемыми малыми (нерезко выраженными) депрессивными и тревожными расстройствами в общей практике может быть крайне затруднительной, но имеет принципиальное значение для выбора терапии. Основная сложность заключается в том, что оба синдрома имеют частично

общую (перекрывающуюся) феноменологию, включающую в себя нарушения настроения, расстройства психомоторной и идеаторной сферы, а также выраженную сомато-вегетативную симптоматику. Кроме того, между типичными случаями существует много переходных и смешанных вариантов, так как тревожная и депрессивная симптоматика часто сосуществует или может чередоваться на протяжении заболевания.

По-видимому, в реальности существует континуум тревожно-депрессивных состояний с преобладанием того или иного аффекта. Это подтверждается данными современных эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах (Angst J., Dobler-Mikola A., 1985; Eaton W. W., Ritter C., 1988; Wittchen H. V., Von Zerssen D., 1988). Вместе с тем депрессия является более определенной и устойчивой диагностической категорией, поскольку тревожные расстройства впоследствии часто сменяются депрессией. Прогноз этих заболеваний, особенно в случае их сочетания, достаточно неблагоприятный, т.к. менее чем у трети из них достигается достаточно полноценная и стабильная ремиссия (Surtees P.G. с соавт., 1986 и др.) и почти у половины больных симптоматика наблюдается практически непрерывно (Wittchen H. V., Von Zerssen D., 1988).

Большинство этих состояний вследствие алекситимии манифестируют не столько психологическими или душевными переживаниями, сколько расстройствами в физиологической или соматической сфере, где их феноменология в существенной мере перекрывается (Goldberg D.P., Huxley P., 1992). Это явление нередко также обозначают как "соматизацию" психических расстройств (Angst J., 1985). При этом тревога, как любой другой психический феномен, по общим механизмам соматизации может маскироваться собственными соматическими симптомами.

Феноменология психосоматических расстройств при депрессии и тревоге несколько отличается. Для депрессии более характерны так называемые протопатические телесно-витальные переживания (расстройство общего чувства - Ануфриев А.К., 1978), тесно связанные с глубокими эмоциями или феноменом тоски, близкими к явлению койнестопатии, описанному М.И.Аствацатуровым (1937). Довольно часто наблюдаются также переживания падения витального тонуса, общей слабости, снижения энергетического тургора, либо анестетические сенсации с ощущением локальной или общей потери чувствительности (телесное бесчувствие).

Детальный феноменологический анализ сенестопатических переживаний при депрессиях был дан А.К.Суворовым (1983), который выделил динамические (типа парестезий, общего "внутреннего дрожания"), алготермические ("жжение", "горение", "покалывание"), генерализованные (например, "чувство пробегания электрического тока" по всему телу), барические (сжимающие,

сдавливающие ощущения), барицентрические (чувство сдавления, щемления висцеральной локализации, связанное с тоскливым аффектом), атонические (общая физическая слабость, расслабленность, мышечная вялость) и анестетические (ощущения "пустоты", "нечувствительности" "одревенелости" и т.д.) телесные сенсации. Каждый тип более характерен для депрессивного аффекта определенной модальности: первые три типа - для тревожного, барицентрические и барицентрические - для тоскливого и два последних - для апатического аффекта. Наиболее часто патологические ощущения локализовались в голове (74%) и грудной клетке (чаще всего за грудиной) (71%).

Среди вегетативных симптомов при депрессиях часто встречаются головокружения, нарушения сердечного ритма, сухость во рту, запоры. Другие частые психосоматические проявления включают в себя снижение аппетита с реальным снижением веса тела, нарушения сна (особенно ранние пробуждения), ощущения боли, холода, сдавления, снижение половой потенции или фригидность и нарушения менструального цикла. Депрессия может проявляться болевыми и различными другими масками. При этом наиболее часто депрессивные больные в общей практике предъявляют малоспецифические жалобы на усталость, недостаток энергии, слабость, головные боли, диспептические расстройства, неприятные ощущения и боли в туловище и конечностях (Watts C.A., 1970; West R., 1992). Диагностика депрессий осложняется также тем, что в общесоматической практике чаще встречаются короткие (несколько дней) эпизоды более развернутых депрессивных состояний (Angst J. с соавт., 1990).

При тревожном аффекте психосоматические симптомы связаны с более резкой вегетативной дисфункцией и преобладанием симпатикотонии: тахикардия, боли за грудиной, одышка (тахипноэ), ощущение нехватки воздуха, расширение зрачков, тремор, гипергидроз, бледность кожных покровов, сухость во рту, тошнота, диарея, снижение аппетита, ощущение жара или холода, бессонница (преимущественно трудности при засыпании), никтурия, повышение артериального давления и содержания глюкозы в крови.

В некоторых случаях различия между соматическими масками тревоги и депрессии могут быть выявлены только в процессе психофармакотерапии. При соматизированных депрессиях помогает адекватный курс тимоаналептической терапии, при соматизированной тревоге более быстрый эффект оказывают бензодиазепиновые транквилизаторы (альпразолам, феназепам, лоразепам) и бета-блокаторы: пропранолол (анаприлин, обзидан) в дозе до 80 мг/сут или окспренолол (тразикор) в дозе до 120 мг/сут (Gastpar M. с соавт., 1980 и др.).

Все это приводит к тому, что среди тех, кто обратился за медицинской помощью, депрессия распознается только в каждом четвертом

случае и только половине из них назначается адекватная тимоаналептическая терапия (Kelly D., 1987; West R., 1992). Низкий уровень диагностики депрессий терапевтами связан, главным образом, с высокой частотой соматизации при депрессиях и частым развитием депрессии при различных соматических заболеваниях. K. Bridges, D.P. Goldberg (1987) обнаружили, что при предъявлении психологических жалоб депрессия врачами общей практики диагностируется в 90% случаев, а при соматических жалобах - только в 47%. При этом частота обнаружения депрессии прямо коррелировала с опытом (стажем практической деятельности) врача.

В теоретическом плане взаимодействие депрессии и соматических расстройств возможно в четырех основных аспектах:

1) депрессия может проявляться в виде соматических расстройств (маскированные, соматизированные депрессии) (Kielholz P., 1973 и др.);

2) депрессия может быть следствием тяжелого соматического заболевания, например, злокачественных новообразований (Davies A.D. с соавт., 1986 и др.) или инсульта (Robinson R.G. с соавт., 1984 и др.);

3) депрессия и соматическое заболевание могут сосуществовать (например, при ВИЧ инфекции) (Lecrubier Y., 1992);

4) некоторые лекарственные средства (например, антигипертензивные препараты) могут привести к развитию депрессии.

Многие старые авторы подчеркивали единство аффективных и соматопсихических нарушений (Wernicke W., 1900; Dupre E., 1910; Kretschmer E., 1923 и др.). Особая заслуга в концептуальном обосновании неразделимости протопатических эмоций и телесных ощущений принадлежит М.И. Аствацатурову (1937), предложившему понятие койнестопатии. В 60-80-е годы важным достижением феноменологического подхода в психиатрии явилось выделение так называемых скрытых, вегетативных, маскированных или соматизированных депрессий (Lemke R., 1949; Lesse S., 1968; Lopes-Ibor J.J., 1973; Kielholz P., 1973; Ануфриев А.К., 1978; Ковалев В.В., 1994 и др.).

Соматизированные, маскированные или ларвированные депрессии (Kielholz P., 1973; Lopez-Ibor J., 1973; Lesse S., 1977 и др.) характеризуются доминированием в клинической картине соматических и вегетативных симптомов. При этом характерная депрессивная симптоматика присутствует в стертom виде или отсутствует вовсе. Другими словами, маскированные депрессии не являются клиническим, а тем более нозологическим диагнозом, поскольку за соматической маской могут скрываться, например, как эндогенная, так и психогенная депрессия, а просто являются клиническим термином, показывающим, что феноменологически эти состояния очень близки к депрессиям, хотя на первый план временно выступают соматические симптомы, не имеющие за собой реальной органической основы (Kielholz P. с соавт., 1982).

Поэтому диагностический процесс вначале должен быть направлен на исключение соматической патологии, затем на выявление истинно депрессивного синдрома, и, наконец, на определение нозологических рамок. Ю.С.Савенко (1978) наряду с нозологической принадлежностью предлагает делить маскированные депрессии по преобладающему аффекту (депрессивные, тревожные, смешанные) и по глубине дезорганизации психической деятельности (психотические и непсихотические). Последующая терапия должна подчиняться основным принципам лечения соответствующей депрессии.

О принадлежности этих состояний к эндогенным депрессиям можно косвенно судить по фазности (периодичности) их проявлений, типичной суточной ритмике (т.е. ослаблению сомато-вегетативных нарушений к вечеру), наследственной отягощенности расстройствами аффективного спектра у ближайших родственников и наличию более отчетливых аффективных (циклотимных) эпизодов в анамнезе. Кроме того, достаточно часто путем простого наблюдения бывает возможным обнаружить черты депрессивного аффекта (например, недостаток выразительных движений, тревожный, наполненный душевной болью взгляд, характерную согбенную позу, печальное выражение лица и т.п.). Дополнительно к предъявляемым соматическим жалобам нередко отмечаются характерные для депрессии нарушения либидо, сна и аппетита. Иногда можно выявить более тонкие признаки угнетенного морального самочувствия, ангедонии (ощущение монотонности жизни, пессимистические установки, не свойственные ранее нерешительность, угрызения совести) или витальные ощущения в виде стеснения, онемения, тяжести в груди или эпигастральной области. В некоторых случаях разграничению помогает проведение дексаметазонового теста и полисомнографического исследования. По существу, речь идет о том, что большую часть так называемых "соматических" или "висцеральных" неврозов можно отнести к кругу эндогенной аффективной патологии.

По данным разных авторов, маскированные или соматизированные депрессии составляют около 10-30% всех хронически больных общей медицинской практики (Kielholz P. с соавт., 1982; Gastpar M., 1986 и др.), а по данным В.Г.Остроглазова - 32,9% больных с неустановленным диагнозом.

Наиболее часто в соматической практике встречаются депрессии с расстройствами сердечно-сосудистой и дыхательной систем, чаще квалифицируемые терапевтами как вегето-сосудистые или нейроциркулярные дистонии. Больные предъявляют жалобы на головокружения, слабость, потливость, давящие, головные боли, сдавление или жжение в области сердца, приливы жара и похолодание конечностей, нехватку воздуха и т.д. Состояние периодически может прерываться раптусами с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой и дыхательной систем (лабильность пульса и

артериального давления, аритмия, тахикардия, сдвиги на ЭКГ, нарушение дыхательного ритма), похожие на приступы стенокардии, инфаркт миокарда, инсульт, бронхиальную астму, и сопровождающиеся страхом смерти.

Реже встречаются маски желудочно-кишечной патологии. При этом больные предъявляют в основном жалобы на диспептические расстройства (сухость во рту, тошнота, рвота, метеоризм, запоры или диарея) и боли в области живота, иногда имитирующие клиническую картину "острого живота". Функциональные нарушения обычно обнаруживаются в виде различных дискинезий (спазмы глотки и пищевода, дискинезии желчных путей, тонкого и толстого кишечника), спастических или атонических явлений (спастический колит, атония толстого кишечника и др.).

Нередко маски депрессии обнаруживаются в виде функциональных двигательных расстройств. На первый план выступают различные парестезии, неврологические и мышечные боли с достаточно четкой локализацией (лицевые невралгии, пояснично-крестцовые или шейно-грудные боли), иногда паналгия ("все тело болит"), тасикинезия ("синдром беспокойных ног"), акатизия, болевая бездвиженность Мебнуса (*akinesia algera*), различные тики, мышечные подергивания, блефароспазм, неравномерное распределение мышечного тонуса, атактические расстройства и т.д.

В рамках ларвированной депрессии описываются также периодическая бессонница, люмбаго, зубная боль, периодическая импотенция и другие нарушения половой сферы, иктурия, желудочно-кишечные спазмы, экземы, выпадение волос (алопеция) и другие расстройства. В частности, гриппический синдром характеризуется периодическими беспричинными пробуждениями во второй половине ночи, плохо поддающимся действию снотворных препаратов, неприятными сновидениями, резкими приступами гипергидроза, отсутствием чувства сна по утрам и т.д.

В.Ф.Десятников и Т.Т.Сорокина (1978, 1981) выделяют следующие основные синдромы маскированной депрессии: алгически-сенестопатический, абдоминальный, кардиалгический, цефалгический, паналгический, гриппический, дизэнцефальный (вегето-висцеральный, вазомоторно-аллергический, псевдоастматический), обсессивно-фобический, наркоманический.

Менее ясен в нозологическом отношении вопрос о так называемых психофизиологических аффективных (депрессивных) эквивалентах (Lopez-Ibor J., 1969, 1973; Akiskal H.S., Cassano G.B., 1983 и др.). Обычно к ним относят такие расстройства, как пептическая язва, рецидивирующая экзема, синдром "беспокойных ног", цефалгии, язвенный колит, астма, ревматоидный артрит у лиц с алекситимическими нарушениями, т.е. неспособными сознательно выразить свои аффективные переживания. Хотя какие-либо признаки депрессии в

клинической картине могут отсутствовать, однако "микрорефеноменологический анализ" (Lopez-Ibor J., 1973) течения (отчетливый фазный характер) и психологических механизмов развития очередного обострения соматической симптоматики почти всегда позволяет установить связь с депрессией. Об этом же свидетельствует и высокая эффективность антидепрессантов при этих состояниях, а также частая наследственная отягощенность расстройствами аффективного спектра.

Дифференциальная диагностика депрессивных эквивалентов очень сложна, особенно, если принять во внимание, что, во-первых, у многих больных действительно обнаруживаются серьезные соматические расстройства, а депрессия может присоединиться на более поздних стадиях заболевания (Keilholz P. с соавт., 1982), и, во-вторых, антидепрессанты обладают поливалентным механизмом действия и, в частности, оказывают собственный анальгезирующий эффект. J. Lopez-Ibor (1973) выделяет 3 типа депрессивных эквивалентов: 1) сенстопатически-невралгический болевой синдром, 2) ментальную анорексию и 3) психосоматические состояния в виде периодических страхов и навязчивостей.

Близкой в феноменологическом плане к маскированным депрессиям является описанная в 1957 году P. Kielholz так называемая "депрессия истощения", которую в нозологическом отношении он располагал между невротической и реактивной депрессиями (см. рис. 1.3). Депрессия истощения обычно развивается как реакция на длительное эмоциональное напряжение и поэтому скорее относится к психогенным депрессиям, хотя сам Кильгольц рассматривал ее как постепенно развивающуюся форму декомпенсации эмоциональной сферы личности. У мужчин такое напряжение чаще всего может быть вызвано неразрешающимися конфликтами на работе или финансовыми сложностями, у женщин - неудачами в личной или семейной жизни (например, алкоголизация мужа, супружеская неверность и т.д.), одиночеством или двойной нагрузкой (работа и дом) вследствие развода. На начальных этапах депрессия проявляется в основном гиперестетическими и астеническими нарушениями (раздражительность, быстрая утомляемость, нарушения сна и др.), которые при усилении депрессии внезапно могут смениться психосоматической стадией, характеризующейся разнообразными сомато-вегетативными нарушениями. На этой стадии состояние практически не отличается от типичной маскированной депрессии, хотя в беседе всегда чувствуется особое психическое напряжение, а тревога обнаруживается в выражении лица и в ипохондрической озабоченности своим соматическим состоянием. Психосоматическая стадия может затягиваться и продолжаться несколько месяцев и даже лет. При продолжении или усилении психического напряжения развивается третья стадия - манифестная или развернутая депрессия, которая с трудом

поддается тимоаналептической терапии и при затягивании нередко приобретает эндогенные черты. Нельзя не отметить также определенного феноменологического родства депрессии истощения с описанной выше старой концепцией неврастения, при которой, правда, большую роль играет невротизация личности.

Клинико-терапевтические исследования маскированных депрессий, проведенные в нашей клинике (Райский В.А., Прохорова И.С., 1984, 1986; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1987 и др.), обнаружили крайнюю их диагностическую неопределенность и большую роль в их формировании явлений лекарственного патоморфоза. В частности, вследствие длительной тимоаналепсии происходит отсечение витального аффекта и других типичных симптомов депрессии, а на первый план выходит вегетативная симптоматика, обрекающая больных на длительное и безуспешное лечение у терапевтов.

Выяснилось также, что в патогенезе маскированных депрессий имеет значение определенная недостаточность тех или иных внутренних органов и систем организма, которая, не определяя болезненного состояния, детерминирует соматическую маску. По-видимому, маскированные, а правильнее соматизированные депрессии (т.к. маска может выступать и другая патология, например, симптоматическая дипсомния, навязчивости или делинквентное поведение) корректнее было бы рассматривать в виде сложного психобиологического комплекса, связанного с кортико-висцеральными и висцеро-кортикальными нарушениями. Можно предположить, что включение интероцептивного звена в патофизиологическую структуру депрессии проявляется в возникновении качественно нового синдрома, в котором основное место занимают неадекватно усиленные (относительно реальной патологии) болезненные ощущения, оттесняющие собственно депрессию на второй план. В связи с этим более эффективным терапевтическим подходом является сочетание антидепрессантов с симптоматической терапией.

Диагностика маскированных депрессий требует известных практических навыков и определенной осторожности. Не следует распространять этот диагноз на все соматические заболевания с невыясненным генезом и особенно выходящие за рамки периодических психосоматических нарушений. Нужно иметь в виду, что аффективно насыщенные соматические жалобы могут предшествовать манифесту ряда очень тяжелых соматических заболеваний (например, рак органов брюшной полости, эндокринные расстройства и др.). Психологически понятные депрессивные реакции с неспецифическими соматическими нарушениями часто развиваются в период выздоровления при таких, например, заболеваниях, как инфаркт миокарда. Кроме того, разнообразными соматическими жалобами могут проявляться тревожные (включая панические) соматизированные и соматоформные (в том числе конверсионные) расстройства, а также

хронический алкоголизм. Во всех этих случаях ипохондрическая симптоматика не может однозначно расцениваться как проявление маскированной депрессии.

Разграничению этих состояний помогает проведение дексамета нового теста и полисомнографического исследования, а также тщательное выявление фазовых аффективных проявлений в анамнезе у родственников больного. Кроме того, в основе тревожных панических реакций лежит фобический механизм развития приступа, и правило, он непродолжителен по времени, всегда связан с определенной ситуацией или обстоятельствами и сопровождается нарушением преимущественно в сердечной и дыхательной системах. Соматоформные истерические расстройства заключаются в полисоматических конверсионных реакциях с характерным драматизмом, театральностью, направленных на привлечение внимания окружающих, отличающихся от эндогенных депрессий отсутствием типичной самообвиняющего оттенка переживаний. У некоторых больных истерический невроз может проявляться в виде устойчивого и терапевтически резистентного болевого синдрома, получившего в литературе специальное название "убийцы специалистов" ("expert-killer syndrome"), когда многочисленные исследования и специфическая терапия не дают никаких результатов.

После диагностики соматизированной (маскированной) депрессии и установления ее эндогенного характера основной упор в лечении следует сделать на тимоаналептическую терапию. Принципы применения в этих случаях в целом соответствуют общим положениям (см. главу 1.3) и основаны на феноменологическом подходе предложенном Р. Kielholz (1973), а также существенно не отличаются от лечения соматоформных расстройств (см. главу 3.9.2).

При преобладании в структуре симптоматики тревожных явлений в том числе соматической тревоги, а также агрипнического синдрома нужно применять антидепрессанты с мягким седативным действием и гипнотическим эффектом (тримипрамин, азафен, миансерин, тизодон, доксепин, опипрамол и др.). При сенесто-алгических переживаниях, феноменологически родственных витально-протопатическим коэстезиям и аффекту тоски, более эффективны классические трициклические препараты (кломипрамин, имипрамин, амитриптилин, мапротилин). При преобладании атонических и анестетических патологических ощущений следует выбрать антидепрессанты со стимулирующими свойствами (дезипрамин, имипрамин, нинамид и др.).

Учитывая высокую чувствительность больных соматизированными депрессиями к развитию холинолитических побочных эффектов трициклических антидепрессантов, дозы препарата так же, как и при лечении соматоформных расстройств, необходимо подбирать крайне постепенно (методика титрования). В некоторых случаях

кардинальное улучшение наступает уже при применении 12,5-50 мг амитриптилина в сутки (Десятников В.Ф., Сорокина Т.Т., 1981; Lindsay P.G., Wyckoff M., 1981; Ерышев О.Ф., 1982; Смулевич А.Б. с соавт., 1985; Авруцкий Г.Я. с соавт., 1987 и др.). Обычно уже в течение первой недели терапии больные отмечают уменьшение выраженности соматической симптоматики, более постепенно восстанавливается работоспособность, активность, ощущение витальной полноценности. При отсутствии эффекта необходимо продолжить медленное наращивание дозы по 12,5-25 мг/сут через 1-3 дня. Отчетливое улучшение, как правило, достигается через 3-4 недели терапии, при этом дозы не превышают среднего уровня. В случае неэффективности необходимо уточнить диагностику, т.к. при типичных вариантах эндогенной маскированной депрессии эффект обычно наступает в первые 2-3 недели терапии.

Неплохие результаты отмечаются при применении средних доз (100-150 мг/сут) обратимых ингибиторов МАО (пиразидол, моклобемид, бефол и др.) и селективных серотонинергических препаратов в средних или стандартных дозах - флуоксетин (прозак) - 10-20 мг/сут, флувоксамин (феварин) - 100-150 мг/сут., сертралин (золофт) - 100 мг/сут, пароксетин (паксил) - 20 мг/сут. Эти препараты практически не вызывают побочных явлений, а пиразидол обладает отчетливым вегетостабилизирующим эффектом (см. рис. 1.4.2). Нужно помнить, что серотонинергические антидепрессанты могут усилить желудочно-кишечную симптоматику, поэтому их применение желательно ограничивать случаями с нарушениями других систем организма, особенно они эффективны при алгических синдромах.

При соматизированных тревожных синдромах хороший эффект оказывают кломипрамин (анафранил, гидифен), миансерин (леривон, миансан) (Van Moffaert M. с соавт., 1983) и особенно альпразолам (ксанакс, кассадан), бензодиазепиновый транквилизатор триазоловой структуры, обладающий определенной тимоаналептической активностью (см. главу 2.3.3). Препарат применяется в небольших дозах 0,5-2 мг/сут.

А.К.Суворов (1985) при маскированных депрессиях перед применением антидепрессантов предлагает проводить одно- или двухнедельный курс вводной седации феназепамом в дозах 2,5-3,0 мг/сут. Неплохой эффект оказывает также комбинированный препарат мелитрацена и флупентиксола - деанксит (Van Moffaert M., 1983), а также присоединение небольших доз карбоната лития (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1987).

Следует отметить, что несмотря на сравнительную легкость достижения хорошего терапевтического результата при применении антидепрессантов лечение соматизированной депрессии должно быть длительным (не менее 6 месяцев). Попытка преждевременной отмены препаратов приводит к рецидиву сомато-вегетативной

симптоматики с возвращением прежней клинической картины. При возобновлении терапии в этих случаях для достижения эффекта иногда требуется применение более высоких доз антидепрессантов. После решения вопроса об окончании лечения отмену антидепрессанта нужно проводить крайне постепенно, иногда оставляя половину или одну таблетку препарата в неделю. Это связано с тем, что соматизированные больные очень легко дают обострение вегетативной симптоматики при резком обрыве терапии.

Нужно еще раз подчеркнуть, что терапия соматизированных депрессий должна быть комплексной и учитывать не только особенности психопатологических и соматических проявлений, но и профиль психотропной, нейротропной и соматотропной активности антидепрессанта. Не следует также забывать об активной психотерапии (установление доверительного контакта с больным, разрешение микросоциальных конфликтов, внимательное отношение к жалобам больного и разъяснение их природы, обучение релаксации и преодолению ситуаций психического напряжения и т.д.), симптоматической терапии и регулярном динамическом наблюдении за больным с целью быстрой коррекции терапии в случае изменения его состояния.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ СОМАТОГЕННЫХ ДЕПРЕССИЯХ

Клинически очерченные депрессивные состояния встречаются, по данным разных источников, у 12-36% больных соматическими заболеваниями (Depression Guideline Panel, 1993). Этот показатель значительно превышает распространенность депрессии в популяции. При хронических соматических заболеваниях (например, сахарный диабет и другие эндокринные нарушения, инфаркт миокарда, карцинома, сердечно-сосудистая недостаточность и др.) риск развития депрессии еще выше и составляет 20-25%. Дифференциальная диагностика этих депрессивных состояний может быть весьма затруднительной.

Диагностика депрессий при психосоматических и соматопсихических заболеваниях должна основываться на знании феноменологии и диагностических критериев типичного меланхолического синдрома, которые подробно изложены в главе 3.2, и факторов риска его развития. В общемедицинской практике характерные депрессивные симптомы встречаются редко. Специально проведенные исследования показали, что наиболее часто из них наблюдаются нарушения сна, усталость, ворчливость, снижение интересов и социальной активности, пониженная самооценка, чувство жалости к себе, трудности при необходимости концентрации внимания, чувство безнадежности (Endicott J., 1984; Blacker C.V., Clare A.W., 1988; Kathol R. с соавт., 1990 и др.). К факторам риска развития депрессии относят предшествующие эпизоды депрессии, наследственную отягощенность расстройствами аффективного спектра, суицидальные попытки, женский пол, возраст (манifestа) до 40 лет, послеродовой период, недостаток социальной поддержки, стрессовые жизненные события, соматические заболевания и токсикоманические зависимости.

Все эти признаки обычно уточняются в беседе с больным или его родственниками. Ее главными задачами являются: 1) получение необходимой информации и 2) установление прочного и доверительного

контакта с больным, что имеет **важнейшее** психотерапевтическое значение. Клиническое интервью с потенциально депрессивным больным достаточно сложный процесс, требующий от врача определенного терпения и навыка.

Дело в том, что многие больные отрицают, не осознают (вытесняют) или не хотят говорить о своих психологических проблемах и душевном настроении, тоске или тревоге обычно отвечают отрицательно. Кроме того, больные часто затрудняются вербально изложить свое душевное состояние и используют более привычную соматическую терминологию, т.е. описывают болевые или сенестопатические ощущения различной модальности и почти всегда подчеркивают их необычность и связь с эмоциональным состоянием (чаще всего тревожным или тоскливыми переживаниями).

Поэтому первым вопросом после выслушивания жалоб больного должен быть вопрос о влиянии этих симптомов на его повседневную жизнь (мешают ли они его профессиональной деятельности, учебе, семейной жизни, досугу). Здесь можно уточнить, получает ли больной удовольствие от развлечений.

Следующей задачей врача является уточнение особенностей личности больного с целью исключения истерических расстройств или установочного поведения (симуляции). Обычно это выясняется в свободной беседе, со стороны врача требуется лишь некоторое стимулирование и направление рассказа больного в нужное русло. Затем можно спросить, имеются ли у больного расстройства сна, половой сферы, аппетита (нет ли уменьшения веса тела), нервной системы, колебаний настроения в течение дня. И, наконец, нужно прицельно уточнить, сузился ли круг интересов больного, испытывает ли он затруднения при принятии решений, насколько пессимистично он оценивает свою ситуацию, не предшествовали ли развитию симптомов какие-либо неприятные (стрессовые) события и т.д. Не следует забывать тактично спросить об отношениях больного с алкоголем или другими токсикоманическими средствами.

После установления соматического диагноза и исключения другой психической патологии можно оценить клиническую значимость и нозологическую принадлежность депрессии. Феноменологически вторичная соматогенная депрессия может быть очень похожа на первичную эндогенную депрессию. Поэтому решающим диагностическим фактором является обнаружение органической причины заболевания. В случае необходимости проведения антидепрессивной терапии нужно более детально уточнить некоторые аспекты течения заболевания и, в частности, тяжесть, длительность и терапию предшествующих эпизодов.

Общими принципами проведения тимоаналептической терапии у соматически больных являются максимальная индивидуализация

терапии и одновременный учет особенностей психического, неврологического и соматического состояния больного, а также профиля психотропного, нейротропного и соматотропного действия антидепрессанта. Соматические больные особенно чувствительны к развитию вегетативных побочных явлений, поэтому подбор препарата с минимальным воздействием на пораженную систему организма и минимально достаточной дозы (т.е. клинически эффективной, но не вызывающей побочных эффектов, с этой целью нередко используется более дробное введение препаратов) часто является решающим условием достижения терапевтического успеха. При некоторых соматических состояниях, например, при гипертензии или хронических болевых синдромах, можно с достаточной эффективностью использовать гипотензивные и анальгезирующие свойства некоторых антидепрессантов. И, наконец, следует обязательно учитывать возможность лекарственных взаимодействий, которые подробно изложены в главе 1.6. Большинство антидепрессантов метаболизируется в печени через систему цитохромов P450 и, следовательно, обладает потенциально широким спектром различных лекарственных взаимодействий (см. табл. 1.6.2).

При установлении какого-либо соматического диагноза с симптомами депрессии с целью определения терапевтического подхода необходимо установить их взаимоотношение с основным медицинским заболеванием. Логически рассуждая, здесь может быть несколько возможностей:

1) соматическое заболевание явилось непосредственной причиной развития депрессии (например, гипотиреозидизм часто вызывает депрессивную симптоматику);

2) соматическое заболевание ускоряет развитие депрессии у предрасположенных личностей (например, болезнь Кушинга способствует возникновению развернутого депрессивного эпизода);

3) депрессия развивается как реактивное состояние на тяжелое соматическое заболевание (например, при раковых заболеваниях);

4) соматическое заболевание и депрессия не связаны друг с другом.

В первых двух случаях терапевтическая тактика направлена прежде всего на лечение соматического заболевания, и лишь после стабилизации состояния и персистирования депрессии необходимо подключение тимоаналептиков и психотерапии. В третьем случае параллельно лечению основного соматического заболевания проводят обучающую и психотерапевтическую работу. И, наконец, в четвертом случае сразу проводится специфическая терапия по обоим направлениям.

Несмотря на весьма распространенное мнение, что депрессивная симптоматика исчезает вместе с симптомами соматического заболевания, специально проведенные эпидемиологические исследования показывают, что почти у 60% больных полной редукции депрессии

не происходит и прогноз течения соматической патологии при персистировании депрессии значительно ухудшается (Hall R.C. с соавт., 1980; Depression Guideline Panel, 1993 и др.). Поэтому в случае отсутствия эффекта от адекватной соматической терапии в течение достаточного промежутка времени или если у больного имеется неизлечимое хроническое заболевание (например, диабет или рак), находящееся под медицинским контролем, и персистировании депрессии следует начинать проводить соответствующее тимоаналептическое и психотерапевтическое воздействие по правилам, описанным ранее при лечении первичных депрессий.

Соматогенные депрессии, согласно нозологической классификации Р. Kielholz (1973) (см. рис. 1.3.), могут быть разделены на **органические**, развивающиеся вследствие морфологических изменений в мозге, и **симптоматические**, сопровождающие нецеребральные соматические заболевания или являющиеся следствием воздействия каких-либо веществ (лекарственных, наркотических и др.). Симптоматические депрессии, например, часто развиваются при тяжелых инфекционных заболеваниях (гепатит, пневмония, грипп и другие вирусные инфекции), хронических сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваниях (диабет, гипотиреозидизм), хирургических вмешательствах и т.д.

А. ОРГАНИЧЕСКИЕ ДЕПРЕССИИ

Органические депрессии наиболее часто встречаются при церебральном атеросклерозе, сенильной деменции, черепно-мозговых травмах, опухолях головного мозга, эпилепсии, инсультах, болезни Паркинсона, хорее Гентингтона, нейровирусных инфекциях, дегенеративных заболеваниях нервной системы и других органических мозговых синдромах (Lishman A.W., 1987; Rundel J.R., Wise M.G., 1989; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.). Как правило, это монотонные и однообразные по клинической картине депрессии с ипохондрической симптоматикой. Определенное исключение составляют депрессии, развивающиеся на фоне атеросклеротических церебрально-сосудистых изменений, для которых более характерна тревожная окраска переживаний с плаксивостью и реакциями слабодушия. Кроме того, для всех этих больных в той или иной степени свойственна симптоматика психорганического синдрома, придающего депрессии специфическую характерную органическую окраску (аффективная лабильность, эксплозивность, дисфорический оттенок настроения, быстрая истощаемость, иногда нарушения памяти и ориентировки).

Лечение таких депрессий должно быть направлено прежде всего на соответствующее органическое заболевание ЦНС с включением в схему терапии нейрометаболических стимуляторов (пирацетам,

пикамилон, пиридитол, фенибут и др.). Другая психофармакотерапия, в том числе тимоаналептическая, применяется в основном в симптоматических целях (Ford C.V., Jarvik L.E., 1979; Cole с соавт., 1983; Leuchter A.F., Jarvik L.E., 1987 и др.). Рекомендуется использовать малые антидепрессанты с хорошей переносимостью (азафен, миансерин, тразодон), а также обратимые ингибиторы MAO (пиразидол, бефол, моклобемид) и селективные серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, флувоксамин, сертралин и др.). Последние две группы препаратов особенно эффективны при преобладании в структуре депрессии апатической и астенической симптоматики. При тревожных депрессиях сосудистого генеза более показаны антидепрессанты-седатики, обладающие мягким гипнотическим эффектом (миансерин, тразодон, доксепин, тримипрамин и др.). Хороший эффект наблюдается при сочетании пиразидола, который даже при применении высоких доз (до 200-300 мг) редко вызывает побочные эффекты, с транквилизаторами феназепамом или мебикаром (Трифонов Б.А. с соавт., 1985).

Депрессивная симптоматика очень часто развивается у больных с динамическими церебрально-сосудистыми нарушениями - **церебральным инсультом или инфарктом**. Депрессия уровня большого депрессивного эпизода (см. главу 3.1) наблюдается у 10-27% больных в течение 2 месяцев после инсульта, а депрессии меньшей тяжести встречаются в 15-40% случаев (Ross E.D., Rush A.J., 1981; Robinson R.G. с соавт., 1984, 1987; Eastwood M.R. с соавт., 1989; House A. с соавт., 1991 и др.). Длительность депрессии у таких больных составляет в среднем около 1 года. При этом прямой связи между тяжестью депрессии и выраженностью моторных и когнитивных нарушений не обнаруживается.

Вместе с тем нельзя исключить, что в патогенезе развития депрессии в некоторых случаях, помимо реактивных моментов, принимает участие и локализация инсульта (например, наиболее часто тяжелые депрессии возникают при поражении левой дорзально-латеральной поверхности фронтальной коры или левых базальных ганглиев). У некоторых больных обнаруживается преморбидная субкортикальная атрофия, социальное или семейное неблагополучие и наследственная отягощенность расстройствами аффективного спектра.

Терапевтическая тактика заключается в лечении инсультных нарушений и восстановлении утраченных функций. Из психотропных средств применяются, главным образом, препараты нейрометаболического действия (ноотропы) и транквилизаторы. Антидепрессанты имеют чисто симптоматическое значение и более эффективны на отдаленных стадиях заболевания, если депрессия персистирует, несмотря на объективное улучшение нарушенных моторных и когнитивных функций. В этих случаях обычно бывает достаточным

применения малых антидепрессантов со сбалансированным или седативным действием (пиразидол, доксефин, миансерин, флувоксамин, азафен и т.д.).

Примерно у 11% больных в течение года в постинсультном периоде развивается так называемый "синдром патологического плача" (House A. с соавт., 1989 и др.). Внезапные приступы плача, провоцируемые малейшим поводом, сопровождаются специфическими лицевыми пароксизмами и столь же неожиданно могут сменяться неконтролируемым смехом. Этот феномен тягостно переживается больными, не связан с депрессией и получил название "эмоционализма" или "эмоционального недержания" (Wolf J.K с соавт., 1979). Для лечения такого состояния предлагались различные подходы, но более других оказалось эффективным применение небольших доз (50-75 мг/сут) амитриптилина (Ross E.D., Stewart R.S., 1985) и серотонинергических антидепрессантов - флуоксетина (прозак) (Seliger G.M. с соавт., 1992; Sloan R.L. с соавт., 1992) и циталопрама (ципрамил) (Andersen G. с соавт., 1993). Последние препараты применяются в стандартных для лечения депрессий дозах и хорошо переносятся постинсультными больными. Их эффективность указывает на заинтересованность серотонинергических механизмов в развитии этого состояния, а, возможно, и любой аффективной лабильности органического происхождения.

Более сложной задачей для врача в диагностическом плане является развитие депрессии при раннем начале дементных (атрофических) процессов. Апатия, аспонтанность, крайняя степень изоляции, снижение концентрации внимания и нарушения памяти довольно часто наблюдаются при развитии первичной депрессии в позднем возрасте. Эти депрессии в литературе получили название псевдодементных. Их феноменология и лечение подробнее рассматриваются в главе 3.10. Применение антидепрессантов в этих случаях оказывает драматический эффект. Неэффективность тимоаналептической терапии заставляет думать об органическом генезе.

Отчетливая депрессивная симптоматика при болезни Альцгеймера отмечается у 30-40% больных (Жислин С.Г., 1965; Штернберг Э.Я., 1977; Сокольчик Е.И., 1987; Blazer D.G., 1993 и др.). Клинико-патогенетические взаимоотношения депрессии и атрофических процессов представляются недостаточно ясными. Депрессивная симптоматика может развиваться в преморбиде или на инициальных этапах деменции и при этом маскирует ее начальные проявления, но практически не изменяет темп прогрессирования болезни. На ранних стадиях течения заболевания в генезе депрессии несомненное участие принимают реактивные моменты. На поздних этапах развития процесса депрессивные симптомы могут вообще исчезнуть. Психопатологически депрессивные состояния при сенильной деменции и

болезни Альцгеймера могут быть весьма разнообразны (Соколыч Е.И., 1987). Наиболее часто встречаются тревожные, тревожно-ипохондрические и сложные депрессивно-бредовые состояния. Основные лечебные мероприятия сводятся к улучшению уровня микро-социальной адаптации и психотерапевтической поддержке больных, а также проведению общеукрепляющей и симптоматической терапии. Считается, что направленное тимоаналептическое воздействие дает незначительный эффект (Spar J.E., 1984; Соколыч Е.И., 1987; Koenig H.G. с соавт., 1989; Blazer D.G., 1993 и др.). Вместе с тем в последнее время появились обнадеживающие сообщения о благоприятном действии ряда новых антидепрессантов с селективным механизмом действия (флуоксетин, сертралин, циталопрам, флувоксамин, миансерин, моклобемид и др.) (Leuchter A.F., Jarvik L.F., 1987; Small S.W., 1991; Hebenstreit G.F. с соавт., 1991; Gottfries C.G. с соавт., 1992; Salzman с соавт., 1993; Hall A.S., 1993; Shader R.I., 1994 и др.).

Феноменологически близкие к дементным депрессиям состояния наблюдаются при СПИДе. Как известно, ретровирусы имеют особую тропность к поражению нервной системы. При этом ранние признаки дегенеративных изменений нервной системы (до появления неврологической симптоматики) крайне сложно отличить от депрессии (Price L.H. с соавт., 1986; Bridge R. с соавт., 1988 и др.). Кроме того, при ВИЧ-инфекции в формировании депрессии большую роль играют психогенные факторы, в том числе социальная изоляция. Применение щадящей тимоаналептической терапии во многих случаях оказывает благоприятное влияние (Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.).

Депрессивные состояния достаточно часто встречаются и при подкорковых дегенеративных процессах. В частности, у 50% больных болезнью Паркинсона развиваются развернутые депрессии, отвечающие критериям большого депрессивного эпизода (Hanks G.W., Park D.M., 1987), что невозможно объяснить чисто психогенными причинами. Между заболеваниями имеются некоторые общие звенья патогенеза, например, был обнаружен пониженный уровень метаболита серотонина-5-оксиндолилуксусной кислоты (5-ОИУК) в цереброспинальной жидкости (Hanks G.W., Park D.M., 1987). Некоторые авторы полагают, что в развитии депрессии принимает участие недостаточность дофаминергических структур мозга (Mc Clure D.J., 1973) и даже, что существует особый подтип так называемых дофаминзависимых депрессий, при которых помогает дофаминстимулирующая терапия (Mouret J. с соавт., 1987; Мосолов С.Н., 1994 и др.).

Хорошо известно, что, помимо типичной неврологической симптоматики (тремор, мышечная скованность, ретропульсии, пропульсии и т.д.), при болезни Паркинсона больные часто жалуются на слабость, вялость, заторможенность (брадикинезия), головокружения. Даже

внешний облик (застывший взгляд, скорбное выражение лица, сгорбленная поза), замедленная, тихая и маломодулированная речь напоминают депрессивных больных. Примерно у трети больных развивается дементная симптоматика, которую феноменологически бывает очень сложно отличить от депрессии (Brown R.G., Marsden C.D., 1984).

В отличие от корковых атрофических процессов при подкорковой дегенерации (болезнь Паркинсона и хорея Гентингтона), выраженность когнитивных расстройств уменьшается по мере редукции депрессии (Blazer D.G., 1993). Поэтому наряду с традиционной терапией (антипаркинсонические средства и особенно орфенадрин, леводопа, депренил, бромкриптин и другие дофаминстимуляторы) применение антидепрессантов при болезни Паркинсона может иметь патогенетическое значение.

В этих целях использовались трициклические антидепрессанты (Ford S.V., Jarvik L.F., 1979; Randrup A., Braestrup C., 1977) (миансерин, тразодон и особенно дофаминергический препарат - номифензин (динамифен), изъятый в последнее время из продажи (Teuchenne P.F. с соавт., 1976; Hanks G.W., Park D.M., 1987 и др.). Все антидепрессанты оказывают в той или иной степени положительный эффект при паркинсонических депрессиях. Однако, предпочтение, по-видимому, следует отдать дофаминергическим препаратам (бупропион, аминептин), обратимым ингибиторам MAO (пиразидол, моклобемид) и антидепрессантам с небольшим числом побочных эффектов (миансерин, тразодон, азафен и др.). Применения тримипрамина (скормонтил, герфонал) и амоксапина (моксадил, азендин) следует избегать вследствие их определенного дофаминблокирующего влияния.

Депрессивные состояния наблюдаются у 19-31% больных эпилепсией (Robertson M.M., Trimble M.R., 1983). Специфические аффективные нарушения часто описываются при малых формах эпилепсии и особенно при височной или психомоторной эпилепсии. Достаточно характерны короткие (от 2 до 6 недель) депрессивные эпизоды с дисфорической окраской (Monroe R.R., 1982). J.H. Himmelhoch (1984) выделил субиктальные аффективные расстройства у больных с латентной пароксизмальной активностью, близкие по феноменологии к смешанным аффективным состояниям. На определенное патогенетическое родство этих состояний с эндогенными аффективными психозами указывает также высокая эффективность карбамазепина (финлепсин, тегретол) и вальпроата натрия (депакин, конвулекс) при обоих заболеваниях.

Тимоаналептическая терапия у больных эпилепсией в основном применяется для лечения дисфорий, особенно при астенических их формах, сопровождающихся подавленностью настроения,

раздражительностью, иногда более отчетливой тоской или тревогой, а также сенесто-ипохондрическими включениями и вегетативной симптоматикой (Голодец Р.Г., 1967; Болдырев А.И., 1984; Вольф М.С., 1991 и др.). Назначение антидепрессанта и наращивание дозы следует проводить с осторожностью, поскольку многие препараты (особенно, мапротилин, бупропион и в меньшей степени миансерин) снижают порог пароксизмальной активности, что может привести к развитию судорожного припадка (Schulz P., 1986 и др.). Сравнительная активность отдельных препаратов по этому показателю приведена в главе 1.6. Среди всех антидепрессантов предпочтение, по видимому, следует отдать виллоксазину (вивалан, эмовит), амитриптилину и докседину (синэксан, апонал). Амитриптилин (триптизол), по мнению М.С.Вольфа (1991), положительно проявил себя не только при дисфориях, но и при лечении больных с психомоторными нецеленаправленными автоматизмами, психосенсорными припадками (явлений по типу *deja vu*, *jamais vu*) и даже при генерализованных припадках с преобладанием тонических судорог.

Антидепрессанты применяются на фоне противоэпилептической терапии, обычно вместе с карбамазепином (финлепсин, тегретол) или вальпроатом натрия (конвулекс, депакин). Наращивание доз происходит постепенно, начинают терапию с 25 мг/сут и увеличивают дозу на 25 мг через день. Как правило, для достижения эффекта бывает достаточно 150-200 мг амитриптилина в сутки. Терапевтические дозы виллоксазина и доксемина также обычно не превышают 200 мг/сут. После достижения эффекта дозу постепенно снижают и затем продолжают ее прием на минимально достаточном для удержания хорошего состояния уровне. Эффективность применения новых селективных серотонинергических антидепрессантов (флуоксетин, флувоксамин, сертралин и др.) при аффективных нарушениях у больных эпилепсией не известна. Вместе с тем эти препараты с успехом применяются при дисфориях, агрессивности и аффективной нестабильности у больных с личностными нарушениями (Shader R.I., 1994 и др.). Считается, что в основе повышенной агрессивности лежит серотонинергический дефицит (Lopez-Ibor J.J., 1991 и др.) (см. главу 1.1). Хотя повышения порога судорожной активности у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина зарегистрировано не было, следует помнить, что многие из них (особенно флуоксетин) обладают отчетливым стимулирующим компонентом действия.

В. СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ДЕПРЕССИИ

Симптоматические депрессии наиболее часто наблюдаются при следующих состояниях: гипокальциемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, уремия, гипоксические синдромы, сердечно-сосудистые

заболевания, гепатит, цирроз печени, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гиповитаминозы В1, В6, В12, фолиевой кислоты, сахарный диабет, гипотиреозидизм, ревматоидный артрит, множественный склероз, раковые заболевания (особенно карцинома поджелудочной железы), системная красная волчанка, инфекционный мононуклеоз, синдром первичного иммунодефицита (СПИД), поствирусная инфекция и др. (Rundel J.R., Wise M.G., 1989; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; Shader R.I., 1994 и др.).

Хорошо известно также, что многие применяемые в соматической медицине лекарственные средства способны вызывать или усиливать депрессивную симптоматику. К ним, например, относятся ряд гипотензивных препаратов (резерпин, альфа-метилдофа, пропранолол), гормональные средства (кортикостероиды, анаболические стероиды, прогестерон, эстрогены, оральные контрацептивы и др.), блокаторы H2 гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин), некоторые антиконвульсанты, антибиотики и антиаритмические средства (Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; Depression Guideline Panel, 1993; Shader R.I., 1994 и др.). У отдельных больных могут наблюдаться индивидуальные идиосинкратические депрессивные реакции и на любые лекарственные препараты. При появлении депрессивной симптоматики во всех этих случаях следует поменять соматическую терапию. Нужно помнить, что депрессия также довольно часто встречается при злоупотреблении алкоголем и другими токсикоманическими средствами или при их отнятии.

Рассмотрим особенности проведения тимоаналептической терапии при некоторых соматических расстройствах. Наибольшие сложности возникают при лечении депрессий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Наиболее часто (примерно у 40% больных) депрессия наблюдается при ишемической болезни сердца. Она встречается на различных этапах ее развития, но особенно часто у больных, перенесших инфаркт миокарда, что резко осложняет течение заболевания (в том числе увеличивает смертность больных) и затрудняет лечение и реабилитацию (Шхвацабая И.К. с соавт., 1978; Guiry E. с соавт., 1981; Carney R.M. с соавт., 1988; Kellet J.M., 1990 и др.). Распространенность депрессии у больных в постинфарктном периоде оценивается в 40-65% и она еще выше у больных, перенесших оперативное вмешательство на сердце (Schleifer S.J. с соавт., 1989 и др.). При этом частота развития тяжелых депрессий, соответствующих критериям большого депрессивного эпизода, у постинфарктных больных составляет 18-25%, а при ангиографически верифицированной коронарной болезни - 18-20% (Depression Guideline Panel, 1993). Эти депрессии склонны к затяжному течению и, как правило, продолжаются не менее года после развития инфаркта миокарда (Schleifer S.J. с соавт.,

1989). При этом по сравнению с обычным постинфарктным периодом у этих больных наблюдается значительно более высокий уровень инвалидизации, суицидальных попыток и смертности (Guiry E. с соавт., 1987; Magni G. с соавт., 1988 и др.).

Патогенез развития депрессии и ее феноменология при ишемической болезни сердца ясны недостаточно, хотя этому было посвящено огромное количество исследований, в том числе отечественных (Зайцев В.П. с соавт., 1980, 1985; Вертоградова О.П., 1980, 1988; Райский В.А., 1981, 1988; Синицын В.Н., 1985; Муханов А.Б., 1985; Трифонов Б.А., 1986; Смулевич А.Б. с соавт., 1987; Соложенкин В.В., 1987; Ковалев В.В., 1988 и др.). Несомненно, что в развитии этих депрессий принимают участие сложные психосоматические механизмы, включающие психогенные (в том числе острые стрессовые), соматогенные, личностные, фармакогенные, социальные, а в ряде случаев и эндогенные факторы. В практической деятельности у большинства больных очень сложно определить, какой из них явился решающим и установить нозологические рамки депрессии. В каждом индивидуальном случае констелляция этих факторов и их вклад в развитие депрессивного состояния неповторимы, что определяет многообразие клинических вариантов.

Не менее сложно в феноменологическом плане бывает отличить такой кардинальный симптом эндогенной депрессии, как чувство предсердной тоски от приступа стенокардии. Диагностика осложняется тем, что достаточно типичные ангинозные жалобы (колющая, ноющая или давящая боль в области сердца с иррадиацией в левую руку, плечо или лопатку) может быть маской эндогенной депрессии, которая, по данным исследований, проведенных в нашей клинике, встречается у 24% больных соматизированными депрессиями (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1987, 1988). Более того, клинические проявления душевной тоски могут носить пароксизмальный характер, а болевой приступ при стенокардии обычно сопровождается чувством страха в сочетании с тревожным или тревожно-тоскливым аффектом, который обнаруживает параллелизм с остротой и значимостью для личности психотравмирующей ситуации. При дальнейшем течении заболевания соматические (ангинозные) и аффективные (тревожные) нарушения по типу порочного круга взаимно потенцируют и закрепляют друг друга по условно-рефлекторным механизмам. Больные фиксируются на тревожно-болевых ощущениях, развивается кардиофобия и тревога ожидания, постепенно приобретающая все более отчетливые черты агорафобического симптомокомплекса, который вызывает собственные нейровегетативные сдвиги по типу панических атак. В последующем формируются более стойкие депрессивно-фобические и депрессивно-ипохондрические структуры, которые опосредуются личностью больного. Некоторые больные дают ипохондрическое развитие личности или

у них развивается более очерченный и протрагированный обсессивно-фобический синдром.

В диагностическом плане следует отметить, что болевой синдром при маскированной депрессии все же редко носит приступообразный характер и не зависит от физического напряжения. Такие больные чаще предпочитают купировать боль с помощью валидола или валокардина, а не нитроглицерина, который плохо переносится и не приносит желаемого облегчения (Райский В.А., 1988).

В теоретическом аспекте нельзя исключить и более тесных патогенетических механизмов болевых и аффективных переживаний (Асдвацатуров М.И., 1939; Кассиль Г.Н., 1958; Суворов А.К., 1984 и др.), связанных с серотонинергической недостаточностью (Lopez-Ibor J.J., 1987 и др.). Все это является предпосылкой для более широкого применения современных, в том числе серотонинергических антидепрессантов в кардиологической практике.

Хотя при лечении ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда основная роль среди психотропных средств справедливо принадлежит транквилизаторам и малым нейрелегтикам (Райский В.А., 1988), т.к. психоэмоциональное напряжение, различной глубины тревога и страх являются главными факторами развития заболевания и доминирующими аффектами в приступах стенокардии и остром периоде инфаркта миокарда, на инициальных этапах развития болезни и в постинфарктном периоде важное значение имеют антидепрессанты (Урсова А.Г., 1973; Зайцев В.П., 1975, 1980; Невзорова Т.А., 1976; Selvini A. с соавт., 1976; Райский В.А., 1976, 1981, 1988; Кольцова Т.И., 1981; Carney R.M. с соавт., 1988 и многие другие). По данным разных авторов, их эффективность наблюдается у большинства депрессивных больных с ишемической болезнью сердца (80-90%).

Основные правила применения антидепрессантов в кардиологической практике не отличаются от таковых при лечении депрессий и соматоформных расстройств. При выборе препарата прежде всего нужно руководствоваться соответствием спектра его действия психопатологической структуре депрессии, т.е. при преобладании страха, тревоги, беспокойства, фобических образований применять седативные антидепрессанты, а при преобладании тоски и других ядерных гипотимных проявлений (печальное, подавленное настроение, ангедония) - препараты со сбалансированными свойствами и отчетливым тимоаналептическим действием и, наконец, при преобладании апатических, астенических и адинамических проявлений депрессии - антидепрессанты со стимулирующим компонентом действия (см. рис. 1.4.1). Необходимо помнить, что стимулирующие антидепрессанты (имипрамин, дезипрамин, ингибиторы МАО) могут привести к выраженному обострению тревожно-фобической симптоматики и развитию приступа стенокардии.

Наиболее хорошо изучено применение антидепрессантов трициклической (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, азафен) и тетрациклической структуры (мапротилин, миансерин), а также необратимых ингибиторов МАО (ниаламид). Лучше всего антидепрессанты помогают при ангионевротическом варианте стенокардии или стенокардии напряжения, при которой ангинозный приступ часто провоцируется отрицательными эмоциями и развивается на фоне астено-невротических переживаний (нарушений сна, раздражительности, повышенной утомляемости, гиперестезии и т.д.). При стенокардии покоя эффект антидепрессантов значительно ниже и в основном связан с их антиноциптивными свойствами. Показано, что в процессе терапии, помимо купирования собственно депрессивных и тревожно-фобических проявлений, уменьшается выраженность болевого синдрома (т.е. снижение продолжительности и интенсивности болей в области сердца), а также уменьшение числа приступов стенокардии (Кольцова Т.И., 1981; Райский В.А., 1988 и др.). У 35-40% приступы стенокардии исчезают полностью (Райский В.А., 1988). Трициклические антидепрессанты способствуют также прекращению болей нестенокардического характера. Почти у трети больных положительная динамика наблюдается и на ЭКГ (позитивная инверсия зубца Т, исчезновение угнетения сегмента ST и др.) (Зайцев В.П., Кольцова Т.И., 1980). Включение в схему антиангинальной терапии антидепрессантов позволяет значительно уменьшить ее интенсивность, в частности, снизить эффективные дозы нитропрепаратов.

Среди трициклических антидепрессантов наилучшие результаты отмечаются при применении амитриптилина в дозах 50-75 мг/сут, а также азафена (75-100 мг/сут) и имипрамина (мелипрамин, прилоган) в дозе 25-50 мг/сут. Кардиологические больные имеют сниженную психофармакологическую толерантность, и у них уже на малых дозах препаратов возникают избыточные холинолитические или седативные побочные эффекты. Поэтому начинать терапию трициклическими антидепрессантами следует с минимальных доз (12,5-25 мг/сут) и постепенно в течение одной-двух недель наращивать дозу до терапевтической. Если же плохая переносимость не позволяет достичь необходимой лечебной дозы, то можно попытаться изменить ритм введения препарата и назначить его дробно в 4-6 приемов небольшими дозами. Иногда это позволяет увеличить общую суточную дозу. Хороший эффект оказывают комбинированные препараты амитриптилина с хлордиазепоксидом (элениум) - лимбитрол, амиксид или с перфеназином (этаперазин) - этрафон.

Эффективность антидепрессантов тем выше и в целом прогноз заболевания (особенно при инфаркте миокарда) тем лучше, чем более выражены проявления депрессивного аффекта (тоска или апатия, заторможенность, идеи самоуничтожения и вины, нерешительность, снижение круга интересов, чувство пессимизма, бесперспективности,

суточные колебания настроения с ухудшением по утрам, ощущение замедления темпа жизни, течения времени, отсутствие проекции переживаний в будущее). Последние два симптома являются важными дифференциально-диагностическими признаками отграничения от тревожных и тревожно-фобических состояний, при которых эффективность тимоаналептической терапии ниже.

В случае приступа стенокардии или развития инфаркта тревога нередко приобретает генерализованный характер, присоединяется страх смерти, установка на летальный исход, может развиваться губительная в этой ситуации ажитация. Прогноз любой терапии и течения заболевания в целом в этих случаях хуже. Помимо антидепрессантов с выраженным седативным эффектом, у таких больных необходимо присоединение мощных транквилизаторов (лоразепам, феназепам, диазепам) или нейролептиков, лучше парентерально или сублингвально (при применении бензодиазепиновых транквилизаторов).

Эффект антидепрессантов снижается также при появлении в структуре депрессии фобической (кардиофобической) и ипохондрической симптоматики. Хороший результат при депрессиях с тревожно-фобическими переживаниями оказывает бензодиазепиновый препарат триазоловой структуры альпразолам (ксанакс, кассадан), который, как известно, одновременно обладает анксиолитическими и тимоаналептическими свойствами и относится к переходной группе "тимотранквилизаторов" (см. главу 1.4). Для ускорения анксиолитического эффекта альпразолам также можно назначать сублингвально в дозах 0,5-2 мг/сут.

При проведении терапии трициклическими антидепрессантами необходимо помнить, что они имеют свойство накапливаться в сердечной мышце и, несмотря на их первичный хинидиноподобный эффект, вызывать серьезные нарушения сердечной проводимости. Известно, что все антиаритмические средства I типа (хинидин, прокаинамид и др.), свойства которых разделяют трициклические антидепрессанты, в 10% случаев дают проаритмические эффекты, особенно у больных инфарктом миокарда (Glassman A.H., 1993) с соответствующей электрокардиографической картиной (см. также главу 1.6). Кроме того, трициклические антидепрессанты оказывают отрицательный инотропный эффект и вследствие угнетения активности парасимпатической нервной системы могут вызывать тахикардию и появление эктопических импульсов. Все эти явления обычно развиваются в первый месяц лечения и при применении высоких доз (около 200-400 мг/сут), которые редко используются у кардиологических больных. Поэтому некоторые авторы (Giardina J с соавт., 1985; Райский В.А., 1988) не разделяют этих опасений. Более того, они считают, что небольшие дозы имипрамина оказывают положительный антиаритмический эффект. Вместе с тем известно, что

у некоторых больных трициклические антидепрессанты могут препятствовать действию бета-блокаторов и других антиаритмических средств (Risch S.C., 1981; Снинцын В.Н., 1985) (см. табл. 1.6.3).

С давних пор в комплексной терапии ишемической болезни сердца используются необратимые ингибиторы МАО и особенно ниламид (нуредаль) (Fisch A., 1966; Гилев А.П., 1967; Малая Л.Т. с соавт., 1972; Райский В.А., 1976 и др.). В экспериментальных и клинических условиях показано положительное влияние ниламида на фибринолиз, агрегацию тромбоцитов, тонус коронарных сосудов, холестериновый и липидный обмен, потребление кислорода миокардом. При применении препарата у 60-90% больных происходит прекращение или уменьшение частоты и интенсивности ангинозной боли и наблюдается положительная динамика на ЭКГ (Кипшидзе Н.П., 1963; Иванченко Ф.Т., Ковалева Н.И., 1965 и др.). Существенно редуцируется или исчезает полностью депрессивная симптоматика. Следует помнить, что ниламид обладает выраженным стимулирующим эффектом и у некоторых больных может вызывать обострение тревожно-фобических явлений и вызывать нарушения сна. Терапевтические дозы ниламида составляют 150-300 мг/сут, что приблизительно соответствует уровню доз, применяемых при депрессии. Большинство авторов считают, что наряду с тимоаналептическим и улучшающим кровоснабжение сердца действием ниламид оказывает центральный анальгетический эффект (Каверина Н.В., 1965; Fisch A., 1966; Райский В.А., 1976, 1988 и др.). В последнее время необратимые ингибиторы МАО применяются все реже вследствие вызываемых ими тираминовых или "сырных" реакций и взаимодействия с симпатомиметическими аминами (адреналин, эфедрин, мезатон, фенамин, изадрин, нафтизин, лобелин, цититон и др.), при совместном назначении с которыми возможно развитие гипертонического криза, повышение внутриглазного давления и обострение стенокардии.

В общемедицинской практике в последнее время эти препараты практически были вытеснены обратимыми ингибиторами МАО (пиразидол, моклобемид, инказан, бефол, кароксазон и др.), которые практически лишены холинолитических и тираминовых побочных эффектов. Очень хорошо зарекомендовал себя в кардиологической практике отечественный антидепрессант - пиразидол, применение которого при стенокардии не менее эффективно, чем других антидепрессантов, но не вызывает никаких существенных изменений сердечного ритма, артериального давления, ЭКГ и фазовой структуры систолы левого желудочка даже при использовании высоких доз (до 450-600 мг/сут) (Райский В.А., 1988). Терапевтические дозы препарата при применении у больных с ишемической болезнью сердца составляют 150-300 мг/сут. Тимоаналептическое действие пиразидола проявляется в течение первых недель терапии в виде улучшения

настроения больных, их социальной и бытовой активизации, более оптимистичной оценки своих возможностей и перспектив.

Хороший эффект при депрессиях у больных с сердечной патологией оказывает и новое поколение селективных антидепрессантов, в том числе серотонинергических (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин и циталопрам). В отличие от трициклических антидепрессантов они не оказывают кардиотоксического, холинолитического и гипотензивного действия, а в отличие от ингибиторов МАО не вызывают тираминовых реакций и, следовательно, обладают высокой переносимостью даже у соматически ослабленных больных. Вместе с тем их тимоаналептическая и анальгезирующая активность не уступает классическим антидепрессантам. Поэтому их применение в терапевтической практике за рубежом получило в последние годы широкое распространение и особенно при депрессиях у больных коронарной болезнью сердца. Селективные ингибиторы пресинаптического захвата серотонина применяются в стандартных дозах (см. табл. 1.3) и, помимо собственно тимоаналептического, обладают также анксиолитическим, антифобическим и антиобсессивным действием без седативных свойств. Несколько более резкой стимулирующей активностью среди этих препаратов обладает лишь флуоксетин (прозак). Некоторые серотонинергические препараты могут увеличивать содержание дигоксина, бета-блокатора - пропранолола (анаприлин, обзидан) и альпразолама (ксанакс, кассадан) в плазме крови, а также в отдельных случаях вызывают головные боли, отеки и тошноту при сочетании с блокаторами кальциевых каналов (нифедипин, верапамил и др.) (Bannister S.J. с соавт., 1989; Ciraulo D.A. с соавт., 1994 и др.) (см. также главу 1.6).

Курс терапии антидепрессантами в среднем составляет 1-2 месяца, но при хорошем эффекте (уменьшении выраженности депрессивной симптоматики и стенокардии, а также отсутствии побочных эффектов) лечение в комплексе с антиангинозной терапией следует продолжить в течение нескольких месяцев. Снижение дозы и прекращение приема антидепрессантов нужно проводить постепенно с целью избежать психовегетативных проявлений синдрома отмены.

Не менее часто депрессивные состояния, требующие коррекции тимоаналептической терапией, наблюдаются при **гипертонической болезни** (Вертоградова О.П., 1980; Howard J., 1982; Наталевич Н.С., Королев В.Д., 1983; Матвеев А.В., 1984; Sonnevile P.F., 1986; Wells K.V. с соавт., 1989 и др.). Роль психогенных факторов и эмоционального напряжения в генезе гипертонической болезни была подчеркнута еще Г.Ф.Лангом в 1922 г. В последнее время накопилось много фактов, подтвердивших и расширивших наши представления о роли стрессовых факторов (в частности, так называемого хронического бытового стресса) и центральных отделов симпатической нервной системы в развитии гипертензионного синдрома. Ограничение

резервных возможностей и истощение симпато-адреналовой системы у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца сочетаются на фоне эмоционального напряжения с истощением компенсаторных возможностей противосвертывающей системы, а также с уменьшением гепарина в крови и угнетением фибринолиза (Шхвацабая И.К., 1976; Соколов Е.И., 1988 и др.).

Близкие механизмы параллельно ведут к развитию постепенно усложняющейся депрессивной симптоматики. В ее генезе важную роль играют соматогенные, психогенно-ситуационные, социально-психологические и личностные факторы. На ранних стадиях это, как правило, неглубокие и нестойкие астено-депрессивные и тревожно-депрессивные состояния, которые носят характер невротических реакций и в возникновении которых определенную роль играют ананкастные личностные черты. При устойчивой гипертонии развиваются более типичные депрессивные синдромы с оформленными аффектами тоски, тревоги или дистимическим характером аффекта. Нередко присоединяются тревожно-фобические (в том числе панические), обсессивно-фобические и ипохондрические расстройства. На отдаленных этапах течения гипертонической болезни на первый план могут выступать дисфорические аффективные нарушения, связанные с формирующимся психоорганическим синдромом.

Выбор антидепрессанта при гипертонической болезни определяется тремя основными факторами:

- 1) феноменологией депрессии в соответствии с общими принципами проведения тимоаналептической терапии (см. главу 1.3),
- 2) выраженностью гипотензивного действия препарата (см. главу 1.6 и рис. 1.4.2),
- 3) взаимодействиями с различными гипотензивными средствами (см. главу 1.6 и табл. 1.1.2 и 1.1.3).

Больные гипертонической болезнью, как известно, склонны к резким колебаниям сосудистого тонуса с внезапным развитием гипотонии. Поэтому чтобы не усиливать действие основной терапии, среди антидепрессантов желательно выбирать препараты с минимальными гипотензивными свойствами типа селективных ингибиторов пресинаптического захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, сертралин и др.), миансерина (леривон, миансан), виллоксазина (вивалан), пиразидола, дезипрамина (петилил, пертофран), доксемина (синэксан, апонал) и нортриптилина (норитрен, авентил).

Как мы знаем, гипотензивное действие антидепрессантов в основном определяется их воздействием на альфа-1-адренорецепторы (адренолитический эффект) (см. главу 1.1). Из таблиц 1.1.2 и 1.1.3 следует, что большинство трициклических антидепрессантов, а также тразодон и миансерин усиливают антигипертензивное действие адреноблокаторов типа празозина (пратисол, минипресс) и теразозина (гитрин). Эти же препараты, напротив, несколько снижают

антигипертензивное действие клофелина (гемитон, катапрессан), метилдофа (альдомет, допегит), гуанобенза (витензин) и гуанфацина (тенекс), а антидепрессанты с мощным норадренергическим действием (дезипрамин, мапротилин, имипрамин, амитриптилин, амоксапин и др.) могут снижать антигипертензивный эффект симпатолитиков гуанетидинового ряда (октадин, изобарин, санотензин, эмизил, гилорел и др.).

Нередко трициклические антидепрессанты могут усиливать холинолитические и седативные свойства препаратов типа резерпина и клофелина (прежде всего больные начинают жаловаться на усиление сухости во рту и запоры) и вызывать задержку жидкости в организме, вследствие чего иногда приходится увеличивать дозы мочегонных средств. Поэтому совместное назначение всех этих препаратов нужно проводить крайне осторожно, постепенно подбирая (титруя) дозы тимоаналептической и гипотензивной терапии и выбирая препараты с минимальным спектром побочных явлений. Отмену антидепрессанта во избежание резкого падения артериального давления также нужно проводить крайне осторожно, иногда оставляя 1-2 таблетки препарата в неделю.

Совместное назначение трициклических антидепрессантов с апрессинном и нитропруссидом натрия способствует появлению рефлекторной тахикардии. Если учесть, что ряд гипотензивных средств, в том числе препараты раувольфии (резерпин, адельфан, кристепин, бринердин) и, в меньшей степени, метилдофа (допегит) и клонидин (клофелин), обладают собственными депрессогенными свойствами, то становится очевидным, что лечение депрессии у больных гипертонической болезнью является достаточно сложной задачей, требующей кропотливого подбора тимоаналептической и антигипертензивной терапии. Препаратами выбора являются обратимые ингибиторы MAO (пиразидол, моклобемид, инказан, бефол) и селективные серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, флувоксамин, сертралин и др.).

В случае удовлетворительного эффекта и хорошей переносимости их применение может продолжаться несколько месяцев. Хороший эффект, особенно на ранних стадиях развития гипертонической болезни и при доминировании тревожно-фобической симптоматики, оказывает присоединение к любой гипотензивной терапии 1-2 мг альпрозолама (ксанакс, кассада), который не обладает приведенными выше и нежелательными при нарушениях сосудистого тонуса побочными явлениями и лекарственными взаимодействиями.

Применение антидепрессантов при аффективных расстройствах у больных с функциональными сердечно-сосудистыми заболеваниями (кардиопатии, вегето-сосудистые дистонии и т.д.) в целом подчиняется тем же правилам. Эффект, как правило, достигается быстрее, и тимоаналептическая терапия проводится в виде более коротких

курсов (1-2 месяца). Основная сложность при лечении вегето-сосудистой дистонии заключается в поддержании стабильного артериального давления, особенно у больных, склонных к гипотензивным реакциям. Поэтому антидепрессанты начинают применять в микродозах, используют более дробный режим приема и дополнительно присоединяют препараты нейрометаболического ряда и психостимуляторы.

При комплексном лечении всех сердечно-сосудистых заболеваний никогда не следует забывать о важной роли психотерапии и взаимопонимания между больным и врачом.

Депрессивная симптоматика очень часто развивается также при желудочно-кишечных заболеваниях, особенно при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (Schuster M., 1980; Wolf S., 1982; Свядоц А.М., 1982; Райский В.А., 1982, 1988; Садычко В.А., 1985 и др.). Многими авторами, как известно, эти заболевания расцениваются как висцеральные неврозы или психосоматические заболевания, в генезе которых важную роль играют психогенные (стрессовые) и личностные факторы. Желудочно-кишечные жалобы достаточно типичны также для маскированной депрессии и для других соматизированных или соматоформных расстройств. Развитию язвенной болезни могут способствовать нарушения деятельности вегетативной нервной системы и органическое поражение некоторых отделов мозга (средний мозг и диэнцефальная область). Для этих больных достаточно типична неврастеническая симптоматика (раздражительность, повышенная возбудимость, гиперестезия, слабость, быстрая утомляемость, плохой сон и т.д.). Поэтому дифференциальная диагностика и, следовательно, терапия симптоматических депрессий при этой соматической патологии может быть весьма затруднительна.

Наиболее часто депрессивная симптоматика выявляется в виде неглубоких тревожных и тревожно-фобических (в том числе канцерофобических) или тревожно-ипохондрических переживаний с характерными сенестоалгическими проявлениями (жжение, давление, тупая боль). У некоторых больных ипохондрическая фиксация на своих ощущениях достигает сверхценного уровня. Присутствие депрессии значительно осложняет течение язвенной болезни. Практически постоянно наблюдаются тошнота, рвота, постоянное жжение в животе, не поддающееся воздействию обычных противоязвенных препаратов. При этом тяжесть клинической симптоматики часто не соответствует (превышает) действительные изменения, найденные в желудочно-кишечном тракте, например, при эндоскопическом обследовании. Поэтому коррекция психических нарушений имеет важное значение для успеха всего лечения в целом.

Основная роль среди психотропных средств в комплексной терапии больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

принадлежит транквилизаторам (феназенам, диазенам, альпразолам) и нейролептикам (эглонил, терален, френолон) (Райский В.А., 1988). Однако, при появлении отчетливой депрессивной, тревожно-фобической или ипохондрической симптоматики важное значение имеет также присоединение антидепрессантов (Канищев П.А., 1979; Andersen G., 1984; Shrivastava S., 1985; Садычко В.А., 1985 и др.).

Применяются преимущественно трициклические антидепрессанты с седативным компонентом действия и определенным блокирующим влиянием не только на Н1, но и на Н2-гистаминовые рецепторы (Richelson E., 1979). К ним, например, относятся тримипрамин (герфонал, сюрмонтил) и доксепин (синэксван, апонал). Неплохие результаты получаются также при применении азафена, миансерина (леривон, миансан) и небольших доз (50-75 мг/сут) amitриптилина. При этом у 70-80% больных уменьшается не только тревожно-депрессивная и ипохондрическая симптоматика, а также диспептические явления и болевой синдром, но и наблюдается более быстрое объективное заживление язвы при эндоскопическом обследовании (Andersen G., 1984). При более оформленной тревожно-фобической и ипохондрической симптоматике хорошее действие оказывает применение обратимых ингибиторов MAO (пиразидол, моклобемид, бефол и др.), а также небольших доз (50-75 мг/сут) кломипрамина (анафранил, гидифен). Назначения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в этих случаях, по-видимому, следует избегать, так как своими побочными явлениями вследствие стимулирующего воздействия на выработку серотонина в кишечной стенке они могут усилить выраженность желудочно-кишечных расстройств.

Принципы проведения тимоаналептической терапии у больных с гастроэнтерологическими заболеваниями существенно не отличаются от таковых при соматоформных расстройствах. Терапия должна быть максимально щадящей (медленный темп наращивания дозы, дробный прием, максимальные дозы в 2-3 раза меньше обычных и т.д.). Кроме того, необходимо выбирать препараты с минимальными побочными явлениями (особенно с желудочно-кишечными) и отсутствием лекарственных взаимодействий с противоязвенными средствами.

Нужно помнить, что трициклические антидепрессанты (особенно тримипрамин) могут потенцировать холинолитический эффект атропиноподобных спазмолитиков (Vohman T. с соавт., 1980), что вызывает резкую сухость во рту, паралитические запоры с синдромом раздражения толстого кишечника, симптомы распирания желудка с эзофагальным рефлюксом и имитацией ангинозных болей, задержку мочеиспускания, а у пожилых лиц может привести к развитию седации и спутанности сознания. Гельструктурные антациды (альмагель, фосфаггель, маалокс и др.) ухудшают всасывание антидепрессантов и снижают их эффективность, поэтому их прием лучше

разделять двухчасовым перерывом. H₂-антигистаминные антациды также снижают биодоступность тимоаналептических препаратов, а циметидин (тагамет, цинамет) является одновременно сильным ингибитором печеночного метаболизма и увеличивает содержание антидепрессантов в плазме крови в 1,5-2 раза (Bannister S.J. с соавт., 1989), что иногда может вызвать резкое усиление их центральных побочных эффектов. Кроме того, следует учитывать, что циметидин и ранитидин (ацилок, зантак, ранисан, гистак) обладают некоторым собственным депрессогенным действием (Depression Guideline Panel, 1993).

При проведении тимоаналептической терапии у больных с желудочно-кишечными расстройствами всегда также нужно обращать внимание на состояние печени, т.к. все антидепрессанты подвергают интенсивному печеночному метаболизму.

Длительность тимоаналептической терапии индивидуально широко варьирует. В случае эффективности и хорошей переносимости ее обычно завершают вместе с окончанием курса противоязвенной терапии, т.е. при получении объективных данных о рубцевании язвы. Во избежание психовегетативных нарушений антидепрессанты следует отменять постепенно. При проведении комплексного лечения не следует забывать и о важной роли психотерапии у таких больных.

Реже антидепрессанты используются при болезнях дыхательной системы. Главным образом, это бывает необходимо при развитии депрессивной или обсессивно-фобической симптоматики у больных бронхиальной астмой и другой легочно-бронхиальной патологией с отчетливым невротическим компонентом (Wells K.B. с соавт., 1989 и др.).

Как известно, в патогенезе бронхиальной астмы важную роль играют психогенные и личностные факторы. Описаны провоцирующая роль психогенных воздействий в инициировании астматических приступов, а также обсессивно-фобический или агорафобический механизм (тревога ожидания) возникновения повторных приступов. Иногда уже одно воспоминание о них может вызвать новый приступ астмы. Нередко у больных развиваются различной степени выраженности депрессии, преимущественно с типичной тревожно-фобической или ипохондрической симптоматикой. Имеется определенная связь между тяжестью и длительностью течения бронхиальной астмы и выраженностью психопатологических нарушений. На более отдаленных этапах течения заболевания могут присоединяться навязчивости и даже описан депрессивно-параноидный синдром (Случевский И.Ф., 1957).

Все это предопределяет важную роль антидепрессантов в комплексной терапии бронхиальной астмы. Следует отметить, что в отличие

от широко рекомендуемых в таких случаях для купирования тревоги транквилизаторов (феназепам, седуксен, нитразепам и др.), которые угнетают дыхательный центр и ухудшают легочную функцию при обструктивном бронхите, гетероциклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, мапротилин, пиразидол) способны улучшать дыхательную функцию и уменьшать явления бронхоспазма (Telmanyi H., 1967; Palatresi A., 1975; Worner P., 1985; Авруцкий Г.Я., Райский В.А., 1988).

Лечение обычно начинают с 12,5-25 мг/сут и при хорошей переносимости повышают дозу до 75 мг/сут. Реже (при более развернутой депрессивной симптоматике) дозу повышают до 100-150 мг/сут. Как правило, этих доз бывает достаточно для достижения терапевтического эффекта. Хорошие результаты наблюдаются при присоединении к антиастматической терапии кломипрамина (анафранил, гидифен) и селективных серотонинергических антидепрессантов (флуоксетин, флувоксамин, сертралин и др.), особенно у больных с отчетливым агорафобическим компонентом. Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина используются при этом в стандартных дозах (см. табл. 1.3). При удовлетворительном эффекте продолжительность их применения может достигать нескольких месяцев.

Таким образом, тимоаналептическая терапия у больных бронхиальной астмой не только помогает скорректировать аффективные нарушения, но и потенцирует действие специфической бронхолитической и антигистаминной терапии (как известно, сила блокирующей активности некоторых трициклических препаратов в отношении H₁-гистаминовых рецепторов сопоставима с действием димедрола - см. табл. 1.1.2), что позволяет уменьшить дозы этих препаратов и достичь более быстрого контроля над астматическими проявлениями.

Депрессия довольно частое явление при многих метаболических и эндокринологических заболеваниях, например, при авитаминозе группы В (особенно при недостаточности витамина В₁₂ и фолиевой кислоты при тиреоидных, паратиреоидных, почечных и печеночных болезнях, нарушениях углеводного и жирового обмена и т.д.) Наиболее часто среди них депрессивная симптоматика развивается при сахарном диабете.

Последние эпидемиологические исследования показывают, что развернутые депрессии, соответствующие критериям большого депрессивного эпизода, встречаются у больных диабетом в 3 раза чаще, чем в общей популяции (Robinson R.G. с соавт., 1988; Montagne R.V. с соавт., 1990; Wing R.R. с соавт., 1990) и в 2 раза чаще, чем у больных с другими хроническими заболеваниями (Wells K.V., 1989). Причем распространенность депрессии одинакова как среди больных с инсулино-зависимой, так и с инсулино-независимой формой диабета.

Развитие депрессии значительно осложняет прогноз течения и терапии диабета. В этих случаях наблюдаются более частые и резкие скачки содержания глюкозы в крови и чаще развиваются осложнения антидиабетической терапии. Первый депрессивный эпизод чаще всего развивается в молодом возрасте (от 20 до 30 лет) и нередко предшествует манифестному течению диабета (Lishman P.J. с соавт., 1988). У таких больных значительно выше наследственная отягощенность расстройствами депрессивного спектра. Депрессия при диабете так же, как и в общей популяции, чаще встречается у женщин.

Депрессивная симптоматика распознается и подвергается адекватной тимоаналептической коррекции только у трети больных диабетом. Основное внимание при диагностике депрессии следует уделять выявлению кардинальных ее симптомов (пониженное настроение, ангедония, тоска, тревога, идеи малоценности, бесперспективное видение будущего и др.). Снижение аппетита и веса тела, а также нарушения сна - распространенные явления при диабете и некоторых других эндокринологических заболеваниях. Депрессии при диабете носят затяжной характер (их продолжительность в среднем составляет около года) и имеют склонность к рецидивированию. Как и при других соматических заболеваниях, на ранних стадиях диабета чаще встречаются простые астено-депрессивные и тревожные депрессии, а на отдаленных этапах включаются механизмы личностного опосредования и чаще наблюдаются сложные ипохондрические и обсессивно-фобические депрессивные состояния.

Терапевтическая тактика заключается прежде всего в коррекции диабетических проявлений и поддержании стабильности концентрации сахара в плазме крови. При персистировании депрессии присоединяют антидепрессанты, которые применяются в таких же дозах и по тем же правилам, как и при другой соматической патологии. Лучше использовать новое поколение антидепрессантов - обратимые ингибиторы MAO (пиразидол, моклобемид, инказан, бефол и др.) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, поскольку они обладают значительно лучшей физиологической переносимостью. При выборе конкретного препарата можно принять во внимание, что трициклические антидепрессанты (имипрамин и амитриптилин) оказывают самостоятельный выраженный анальгезирующий эффект при диабетических нейропатиях конечностей (Kvinesdal B. с соавт., 1984; Мах М.В. с соавт., 1987), хотя некоторые авторы склонны рассматривать эти боли как депрессивный эквивалент или маскированную депрессию (Turkington R.W., 1980 и др.).

Аналогичные тактика и принципы тимоаналептической терапии соблюдаются и при других метаболических и эндокринологических заболеваниях, хотя в каждом конкретном случае могут быть свои особенности, касающиеся, в частности, лекарственного взаимодействия с препаратами специфической симптоматической или

каузальной терапии (см. главу 1.6). Так, при сочетании доксемина (синэксван, апонал), нортриптилина (норитрен) и некоторых других трициклических антидепрессантов с препаратами сульфанономочевины (бутамид, букарбан) возможно усиление их гипогликемических эффектов (Gram L.F., 1993; Ciraulo D.A., с соавт., 1994).

При проведении комплексной терапии в эндокринологической практике необходимо учитывать также, что многие гормональные препараты обладают депрессогенными свойствами. Например, хорошо известно, что глюкокортикоиды (особенно высокие дозы преднизолона) и кортикотропин (АКТГ) примерно у 5% больных уже в начале их применения вызывают депрессию (Lewis D.A., Smith R.E., 1983 и др.). Применение трициклических антидепрессантов в этих случаях неэффективно и даже может вызвать развитие стероидного психоза (Hall R.C. с соавт., 1978). Депрессогенным действием обладают анаболические стероиды (Pore H.G., Katz D.L., 1988) и оральные контрацептивы (примерно у 10% женщин) (Herberg B. с соавт., 1970; Slap G.V., 1981).

Определенное применение современные антидепрессанты нашли в онкологической практике. Это связано не только с высокой частотой депрессии при этих заболеваниях и, следовательно, с тимоаналептическим действием препаратов, но и с их антиноциптивными свойствами.

Психогенные депрессии той или иной степени выраженности наблюдаются практически у всех онкологических больных (Матвеев В.Ф. с соавт., 1973; Попова И.С., 1976; Молодецких В.А. с соавт., 1981; Осынчук Е.В., 1986 и др.). Диагноз ракового заболевания большинством людей воспринимается как катастрофическое событие, и у многих развивается острая стрессовая или даже шоковая реакция, иногда с вытеснением (отрицанием) факта заболевания. Вслед за этой первичной реакцией нередко появляется острая психогенная депрессия в виде подавленного настроения, плаксивости, снижения круга интересов, тоски или тревоги иногда с дисфорическими включениями, снижения концентрации внимания, нежелания общаться с друзьями и близкими. Эту симптоматику следует рассматривать в рамках нормальной адаптационной реакции личности, которая обычно проходит в течение одной-двух недель после соответствующей психотерапевтической поддержки со стороны медицинского персонала и родственников, а также при применении транквилизаторов. Эту первичную реакцию следует дифференцировать от более тяжелой депрессии, которая причиняет больному сильное продолжительное страдание, снижает адаптационные и компенсаторные возможности организма и ухудшает прогноз течения и терапии заболевания, а поэтому требует специальной психофармакотерапевтической коррекции.

Тяжесть депрессии зависит от многих причин, среди которых следует выделить преморбидные особенности личности, стадию заболевания, применяемые онкологические лекарственные средства (например, циклосерин обладает отчетливым депрессогенным эффектом) и немедикаментозные методы лечения (например, радиологическая терапия усиливает депрессию), семейную и социальную ситуации, а также ту информацию, которую получает больной о своем заболевании. К предрасполагающим факторам развития депрессии у онкологических больных относят социальную изоляцию, низкую переносимость боли, злоупотребление алкоголем, низкий уровень материальной обеспеченности, депрессивные реакции и суицидальные попытки в анамнезе (Endicott J., 1984; Davies A.D. с соавт., 1986; Depression Guideline Panel, 1993).

Частота развития развернутых продолжительных депрессий, отвечающих критериям большого депрессивного эпизода (см. главу 3.1), составляет около 20-25% и около 50-70% больных отвечают критериям депрессивной реакции (в большинстве случаев пролонгированной) в рамках расстройств адаптации (см. главу 3.8) (Bukberg J. с соавт., 1984; Kathol R. с соавт., 1990 и др.). Этим больных отличает не столько собственно гипотимный аффект, сколько дисфорический оттенок настроения, чувство беспомощности и безнадежности, пониженная самооценка и желание умереть. Больные нередко совершают суицидальные попытки. При этом риск суицида выше у больных с плохой переносимостью боли, отрицанием диагноза (анозогнозией) и отверганием лечения. Реже (обычно на поздних этапах) наблюдаются более типичные эндогенные картины с тоской, апатией, циркадно-витальной симптоматикой или более очерченные тревожно-ипохондрические состояния (Осынчук Е.В., 1986; Davies A.D. с соавт., 1986).

Профилактика депрессий у онкологических больных всегда дает больший эффект, чем их лечение. Поэтому необходимо строго соблюдать деонтологические правила и проводить соответствующую психотерапию, в том числе выработать гибкую и убедительную версию о нераковом характере заболевания. При персистировании депрессии, неэффективности психотерапии и стабилизации соматического состояния под влиянием противоопухолевой и симптоматической терапии, а также в случае недостаточной эффективности анальгезирующих средств нужно присоединять антидепрессанты. Обычно в этих целях применяют классические трициклические препараты - имипрамин (мелипрамин), кломипрамин (анафранил, гидифен) и амитриптилин, которые оказывают не только определенное тимоаналептическое и отчетливое анальгезирующее действие, но и значительно потенцируют эффект других анальгетиков, в том числе опиатов (Hugnes A. с соавт., 1963; Carrasso R.L., 1976; Magni G. с соавт., 1987; Norman T.R., Burrows G.D., 1987 и др.).

Так, по данным, полученным G. Magni с соавт. (1987), из 79 онкологических центров в Италии (почти 10 000 раковых больных), трициклические и некоторые другие антидепрессанты применялись у 43% больных с раковыми болевыми синдромами. Дозы варьировали довольно широко, но обычно составляли 50-150 мг/сут. Хорошие результаты были получены у 51% больных, а в целом какое-либо положительное влияние отмечено в 98% случаев. Антиноциптивный и тимоаналептический эффекты антидепрессантов не были прямо связаны между собой, хотя большинство врачей отметили, что аналгезирующее действие было выше у больных с наличием депрессии. Исследование выявило также более высокую частоту побочных эффектов антидепрессантов у раковых больных даже при применении малых или средних доз, что, вероятно, связано с массивной сопутствующей симптоматической терапией. Близкие данные были ранее получены R. Kocher (1979, 1983) на материале онкологических клиник Западной Германии.

G. Beaumont (1973) хороший обезболивающий эффект получил у двух третей больных карциномой при внутривенных капельных инфузиях кломипрамина (анафранил, гидифен). Среди других антидепрессантов при лечении онкологических больных использовались аминептин (сюрвектор), миансерин (леривон, миансан), тразодон (дезерил, триттико) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, физиологическая переносимость которых была существенно выше, чем у трициклических препаратов.

Таким образом, можно рекомендовать более широкое подключение антидепрессантов к комплексной терапии онкологических больных.

Аналогичные показания и эффективность антидепрессантов наблюдаются при **заболеваниях опорно-двигательного аппарата**, которые во многих случаях также связаны с центральными нарушениями. Например, у больных хроническим **полиартритом**, в том числе ревматоидного происхождения, уже на ранних стадиях заболевания часто развиваются астено-депрессивные состояния (сниженное настроение, быстрая утомляемость, истощаемость, раздражительность). По мере прогрессирования болезни появляются бессонница, тоска или апатия, чувство безнадежности, снижается аппетит, позже присоединяется ипохондрическая симптоматика (Rimon R., 1974; Frank R.G. с соавт., 1988 и др.).

Близкие по психопатологической структуре состояния обнаруживаются при остеоартритах, подагрических артритах, фибромиозитах и особенно при **фибромиалгии**, которую ранее нередко описывали под названиями - фиброзит, полиэнтезопатия, синдром диффузной идиопатической полиалгии и др. Этот синдром характеризуется диффузными скелетно-мышечными болями, парестезиями конечностей (чаще рук), симптомами раздражения толстого кишечника и

хроническими нарушениями сна с утренней сонливостью и дневной усталостью, отсутствием чувства сна и бодрости (явления круга соматопсихической деперсонализации), т.е. достаточно типичным набором психосоматической или соматоформной симптоматики (Herrison С. с соавт., 1989 и др.).

Специальные эпидемиологические исследования показали, что по сравнению с ревматоидным артритом развернутые депрессии при фибромиалгии встречаются в несколько раз чаще у 20-71% больных фибромиалгией по сравнению с 9-20% при ревматоидном артрите) и при ней значительно чаще обнаруживается наследственная отягощенность заболеваниями депрессивного спектра (Hudson J.I. с соавт., 1985; Alfici S. с соавт., 1989 и др.). Более того, полисомнографические исследования обнаружили определенное сходство нарушений структуры сна у больных фибромиалгией и эндогенной депрессией (Moldofsky Н., Herrison С. с соавт., 1989). В этих случаях очень трудно решить, является ли вся симптоматика, в том числе мышечно-суставная, проявлением соматизированной депрессии (депрессивным эквивалентом) или речь идет о вторичной симптоматической (психогенной), а, возможно, и о соматогенной (органической), вследствие поражения центральных структур) депрессии с дополнительными сомато-вегетативными проявлениями. В какой-то мере врач может это выяснить в процессе проведения рациональной психотерапии, которая имеет больше шансов на успех при вторичном характере нервно-психических нарушений, чем при маскированных депрессиях.

В реальных условиях тимоаналептическую терапию часто присоединяют к основному лечению без выяснения этих тонких взаимоотношений, т.е. без постановки нозологического диагноза, а исходя из двух практических соображений: 1) наличия депрессивной симптоматики той или иной степени выраженности и 2) собственно анальгезирующих свойств антидепрессантов.

Интересно, что тимоаналептические средства стали применяться при подобных состояниях еще задолго до клинической дифференцировки понятия маскированных депрессий. Так, в 50-е годы в этих целях с успехом применялись ингибиторы MAO (ипрониазид, трансамин, ниаламид), которые в дальнейшем были почти полностью вытеснены трициклическими антидепрессантами. Проведенный в нашей клинике ретроспективный анализ части случаев с терапевтическим эффектом показал, что объективные изменения мышечно-суставного аппарата еще не исключают диагноза маскированной депрессии с аналогичной органно-системной соматизацией (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1987), которая затрагивает прежде всего locus minoris resistentia организма, т.е. стигматизированные старыми висцеро-кортикальными взаимоотношениями органы и системы.

Выбор конкретного антидепрессанта у больных хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата определяется

феноменологическими особенностями депрессии и профилем психотропной и соматотропной активности препарата, в том числе выраженностью антиноциптивного действия. При ревматоидном артрите в комплексной противовоспалительной терапии с успехом применялись амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, доксепин, дезипрамин, тразодон (Gringras M., 1976). Причем амитриптилин при применении в средних дозах (1,5 мг/кг/сут, т.е. до 150 мг/сут) значительно превосходил плацебо (Frank R.G. с соавт., 1988) в отношении обезболивающего эффекта и уменьшал выраженность других клинических проявлений ревматоидного артрита. Хотя у большинства больных наблюдается уменьшение выраженности депрессивной симптоматики, анальгезирующее действие антидепрессантов не связано с их тимоаналептическим эффектом и, вероятно, имеет самостоятельное значение. Отчасти это подтверждается также более ранним наступлением анальгетического эффекта (первая неделя терапии) при более низких дозах препаратов.

Близкие или даже более высокие результаты были получены при применении различных антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, мапротилин, миансерин) у больных фибромиалгией (фиброздом) (Wysenbeck A.J. с соавт., 1985; Goldenberg D.L. с соавт., 1980; Carrette S. с соавт., 1986; Jaeschke R. с соавт., 1991; Gerster J.C., 1992). При этом не только уменьшались боли, но значительно редуцировалась депрессивная и вегетативная симптоматика, повышалась психологическая толерантность к болевым ощущениям и нормализовалась электроэнцефалографическая структура сна (Touchon J. с соавт., 1986; Herrison C. с соавт., 1988 и др.). Другими словами, при фибромиалгии психосоматическое и тимоаналептическое влияние антидепрессантов было более гармоничным и взаимосвязанным.

Неплохие результаты были получены также при применении переходных препаратов (см. главу 2.3.3) альпразолама (ксанакс, кассадан) (Russell I.J. с соавт., 1991) и S-аденозилметионина (гептрал) (Tavoni A. с соавт., 1987).

При эффективности и хорошей переносимости терапия антидепрессантами может продолжаться в течение нескольких месяцев. При проведении комбинированной терапии врач всегда должен помнить о возможных лекарственных взаимодействиях антидепрессантов (см. главу 1.6), в частности, с некоторыми анальгетиками (см. табл. 1.6.3) и о способности нестероидных противовоспалительных и некоторых противомикробных средств (этамбутол, сульфонамиды и др.) усиливать депрессивную симптоматику.

Таким образом, при соматогенных (вторичных) депрессиях как органических, связанных с поражением ЦНС, так и при симптоматических, сопровождающих соматические заболевания или

фармакогенно спровоцированных, присоединение антидепрессантов к соматическому лечению часто существенно повышает общую эффективность терапии и улучшает прогноз течения заболевания, хотя и не является столь высоко эффективным, как при соматизированных депрессиях и некоторых соматоформных расстройствах. По-видимому, это связано не только с поливалентным (в частности, анальгезирующим) действием самих антидепрессантов, но и с более сложным, чем представлялось ранее, патогенезом соматогенных депрессий, в развитии которых принимают участие психогенные, личностные, органические (центральные), соматогенные (соматопсихические) и психосоматические механизмы.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ

Боль является сложным общечеловеческим психофизиологическим феноменом и Международной ассоциацией изучения боли определяется как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным поражением тканей или описываемое в терминах такого поражения (IASP, 1979). Многие авторы рассматривают боль как вариант защитной реакции организма (Sternbach, 1968; Анохин П.К., 1974). Боль всегда субъективна и познается индивидуумом в ранние годы своей жизни. На личностном уровне боль и страдание воспринимаются вместе (единым образом) как контрастные понятию радости и удовольствия. Поэтому боль почти всегда ассоциируется с таким кардинальным симптомом депрессии, как ангедония, т.е. неспособность получать радость, удовольствие, а у некоторых людей с детских лет также с понятиями наказания и вины.

Многие люди описывают болевые ощущения в отсутствие повреждения тканей или любой патофизиологической причины, что обычно связано с психологическими механизмами. Не существует полностью достоверного способа различать эти виды боли, поэтому IASP (1979) рекомендует рассматривать их в едином ключе. Другими словами боль, эмоции и психологические переживания часто неразделимы. Теоретические представления о единстве боли, эмоций и других протопатических ощущений, а также о роли таламических структур мозга в этих процессах неоднократно обсуждались отечественными учеными (Кроль М.Б., 1936; Аствацатуров М.И., 1937; Кассиль Г.Н. 1958; Анохин П.К., Орлов Н.В., 1976 и др.).

Клинически принято разделять боль на острую и хроническую. Острая боль обычно связана с функциональным (преходящим) раздражением тканей и органов без их глубокого повреждения. Наиболее распространенным примером может служить спазм гладких

мускулатуры. Поэтому основной терапевтической задачей при острой боли является скорейшее устранение ее источника и причины, что в подавляющем большинстве случаев приводит к ликвидации боли и не позволяет перейти ей в хроническое страдание. При острой боли антидепрессанты не применяются.

Значительно более актуальны и сложны как в диагностическом, так и в терапевтическом плане, хронические болевые синдромы. IASP (1980) дает им определение как боли, которая продолжается сверх нормального периода заживления. Обычно он составляет около трех месяцев. В соответствии с критериями DSM-IV под хронической болью понимается состояние, продолжающееся более 6 месяцев (см. главу 3.9.1). В настоящее время хроническую боль принято рассматривать как самостоятельное заболевание с первичным процессом в соматической сфере и вторичной дисфункцией в периферической и центральной нервной системе при участии личностно-психологических механизмов (IASP, 1979; Bonica J.J., 1990; Burrows G., Judd F., 1992; Яхно Н.Н., 1994 и др.). Хроническая боль связана со значительным нарушением уровня социально-трудовой адаптации больных и значительными материальными затратами государственной системы медицинской помощи.

Наиболее часто хронические боли наблюдаются в неврологической практике (вертеброгенные боли, цефалгии, травматические и воспалительные невралгии и др.). Достаточно часто они встречаются в онкологической практике и реже в общей терапевтической (диабетические нейропатии, ревматоидные артриты и др.). Отдельно выделяется идиопатический болевой синдром, который также преимущественно попадает в поле зрения невропатологов. Вместе с тем следует подчеркнуть, что диагностика и лечение любой хронической боли это комплексная задача, требующая предельного внимания со стороны специалистов разного профиля (терапевтов, невропатологов, хирургов, физиотерапевтов и др.), включая психиатров, психотерапевтов и медицинских психологов.

В настоящее время разработано огромное количество как фармакологических, так и нелекарственных методов коррекции боли, в том числе с использованием специальных психотерапевтических подходов и различных психотропных средств (нейролептиков, антиконвульсантов, транквилизаторов). В настоящей работе мы касаемся лишь возможностей применения антидепрессантов. Для их адекватного и эффективного применения врач прежде всего должен, во-первых, опираться на точную диагностику (т.е. выявление органической причины боли с помощью всестороннего обследования) и, во-вторых, оценить состояние больного, в том числе причины боли и ее последствия с психиатрических позиций. Кроме того, специально следует проанализировать вклад личностных, психологических, семейных, социальных, а, возможно, и психофармакологических факторов.

Практически у всех больных с хронической болью отмечаются те или иные аффективные нарушения и прежде всего тревожная и депрессивная симптоматика (Sternbach R., 1974; Blumer D., Heilborn M., 1983; Vonica J.J., 1990 и др.), которые одновременно являются причиной или следствием боли. Эпидемиологические исследования, проведенные в центрах по изучению боли в США, показывают, что у 20-70% больных не удается выявить органического субстрата боли (Muskey H., 1980; Burrows G., Judd F., 1992 и др.). По данным разных авторов, от 30 до 50% больных с хроническими болевыми синдромами страдают психическими расстройствами (Tyger S.P., 1985 и др.). Причем две трети из них отвечают диагностическим критериям большого депрессивного эпизода (см. главу 3.1). В большинстве случаев депрессия развивается вторично, т.е. после появления болевого синдрома.

С другой стороны, при депрессиях хроническая болевая симптоматика наблюдается у 50-60% больных, причем независимо от нозологических рамок и тяжести состояния (т.е. как при эндогенной и психогенной депрессии, так и при психотической и невротической депрессиях) (Merskey H., Spear E.G., 1967; Von Knorring L. с соавт., 1983; Dvorkin S.F. с соавт., 1990 и др.). Болевые ощущения очень часто встречаются при паническом расстройстве (Katon W., 1984).

Депрессия, дистимия или тревожные расстройства отмечаются у большинства больных с фибромиалгией (фиброзитом), заболеванием, которое некоторые исследователи рассматривают как частный случай идиопатического болевого синдрома и при котором были обнаружены общие с депрессией нарушения полиграфической структуры сна (Moldofsky H., 1986; Herrison C. с соавт., 1988; Akiskal H.S., 1994 и др.).

С.В. Schaffer с соавт. (1980) показал значительно более высокую, чем в популяции, наследственную отягощенность аффективными расстройствами у больных с хроническим болевым синдромом. У многих из них также отмечались сходные с обнаруживаемыми при депрессиях полисомнографическая структура сна и результаты дексаметазонового теста (Blamer D. с соавт., 1982; Von Knorring L. с соавт., 1983, 1991 и др.). Кроме того, в обеих категориях больных, было выявлено пониженное содержание 5-оксиндолилуксусной кислоты (5-ОИУК), основного метаболита серотонина, и повышенное содержание субстанции P в цереброспинальной жидкости при высокой концентрации эндорфинов (Almay B.G., 1987; Von Knorring L., 1989, 1991). Было также установлено, что у депрессивных больных с выраженной болевой симптоматикой наблюдается более низкая активность тромбоцитарной MAO, которая, как известно, положительно коррелирует с концентрацией в ликворе 5-ОИУК (Von Knorring L., 1984, 1991). Поэтому L.Von Knorring предлагает считать снижение активности тромбоцитарной MAO биологическим маркером болевых депрессий и идиопатического болевого синдрома.

Не исключено, что общее патогенетическое звено, связывающее депрессию и болевую симптоматику, может состоять именно в недостаточности серотонинергической системы. Эта гипотеза отчасти подтверждается также высокой эффективностью при болевых синдромах серотонинергических антидепрессантов (Bugrows G., Judd F., 1992; Sindrup S.H., 1993 и др.). Все эти данные свидетельствуют в пользу тесной взаимосвязи хронического болевого синдрома с депрессией. Многие случаи такого взаимодействия можно рассматривать как соматизированные или маскированные депрессии, которые подробно уже обсуждались выше.

Из хронических болевых состояний ближе всего в феноменологическом отношении к соматизированной депрессии или соматоформному болевому синдрому стоит идиопатический болевой синдром. По сравнению с неврологическими заболеваниями интенсивность болевых ощущений при идиопатическом синдроме выше; как правило, это диффузная, ноющего характера боль, точное описание которой больные дать затрудняются. При этом болевые ощущения чаще локализуются в области гениталий, брюшной полости и шеи и чаще сопровождаются нарушениями концентрации внимания и пониженным настроением (Almay V.G., 1987).

Патогенез развития идиопатического или центрального болевого синдрома и его связь с аффективными нарушениями не ясны. Одна из теорий объясняет его патологической активацией нейронов со стимуляцией деафферентированных центральных структур. При этом аффективная нейрональная активность, идущая от периферических ноцицепторов, модулирует активность сенсорных афферентных волокон или нисходящих центральных путей (Melzack R., 1983). Этим можно также объяснить важную роль психологических и эмоциональных факторов в активации ноцицепторов. Эта теория, однако, не может удовлетворительно объяснить происхождение множественной боли, а также случаи с отсутствием аффективной нейрональной активации с периферических ноцицепторов.

Согласно P.Karoly (1985) боль может развиваться, даже если заблокировать все сенсорные афферентные пути. Он приводит следующие 6 основных составляющих развития болевого синдрома, которые имеют важное значение для обоснования комплексной многоуровневой терапевтической тактики:

- 1) сенсорно-дискриминативная - соматическая перцепция;
- 2) нейрофизиологическая-вегетативная-биохимическая;
- 3) мотивационно-аффективная;
- 4) поведенческая (вербально-моторная);
- 5) социальная (межперсональные отношения, качество жизни);
- 6) информационная или центральная контролирующая.

Другими словами, для получения полноценного терапевтического результата необходимо одновременно воздействовать на все

компоненты или уровни развития болевого синдрома. С психотерапевтической точки зрения особый интерес представляют 3-6-й компоненты, а при лечении антидепрессантами - 2-й и 3-й компоненты.

С психодинамических позиций хроническая боль выступает в роли фактора, контролирующего (облегчающего) психические импульсы (например, чувство вины, стыда, душевные страдания в связи с неудачами в жизни или потерей близких, нереализованные агрессивные тенденции и т.д.), т.е. боль является следствием депрессии, ее внешним защитным проявлением, оберегающим больного от более сильных душевных мук или суицида (Engel G.L., 1959; Fordyce W.E., 1976 и др.). В соответствии с этим, главное - не само восприятие боли, а способ ее выражения и связанное с ней поведение. Здесь следует упомянуть также возможность истерической конверсии и частое использование механизмов вытеснения. С помощью психодинамического подхода D.Blumer и M. Heilbohn (1982) обнаружили у больных с хроническим идиопатическим болевым синдромом много признаков скрытой депрессии, в частности, снижение активности или даже полную бездеятельность, ангедонию, чувство отчаяния, нарушения сна, фиксацию на соматических переживаниях и отрицание психологических. При этом большинство больных ранее были весьма социально активными личностями, некоторые проявляли даже чрезмерную активность и деятельность на работе ("горели на работе", "работоголики"), "кипели энергией" (эргомания) и т.д. У многих из них обнаруживались также алекситимические нарушения.

Все эти теории свидетельствуют о сложном и пока недостаточно ясном патогенезе хронического болевого синдрома, в механизмах которого, по крайней мере у части больных, несомненно принимает участие депрессия, что уже оправдывает применение тимоаналептической терапии. По-видимому, болевая и депрессивная симптоматика взаимодействуют по типу "порочного круга", осложняя и питая друг друга. Кроме того, клиническая реальность убеждает, что между типичными периферическими неврологическими болями с вторичной депрессивной симптоматикой разной степени тяжести и отчетливой эндогенной или психогенной депрессией с болевым синдромом существует множество переходных форм с различным соотношением между органической или соматоформной болью и депрессивным аффектом. Среди таких переходных состояний следует, например, упомянуть фибромиалгию, головную боль напряжения, мигрени, идиопатический болевой синдром, хроническое соматоформное болевое расстройство, соматизированную или маскированную депрессию (с болевой маской), болевые психические эквиваленты, психогенную боль и т.д.

Таким образом, теоретически антидепрессанты могут оказывать антиноциптивный эффект по трем основным механизмам:

- 1) редуцируя депрессию;
- 2) потенцируя действие экзогенных или эндогенных анальгезирующих веществ (в основном, опиатных пептидов);
- 3) в силу собственных анальгезирующих свойств.

Антиноциптивные свойства у антидепрессантов были обнаружены почти сразу же после их введения в психиатрическую практику (Paoli F. с соавт., 1960; Bergdouignan M., Force L., 1960; Kuipers A., 1962; Hugues A. с соавт., 1963 и др.). За более чем 30-летнюю историю их применения было выполнено огромное количество открытых и контролируемых исследований, подтверждающих их эффективность при хронических органических болевых синдромах различной этиологии, причем наибольшее распространение они получили при нейропатических болях, резистентных к применению обычных анальгезирующих средств.

Эффективность многих антидепрессантов (имипрамин, амитриптилин, кломипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин, циталопрам, миансерин, амоксапин) была убедительно показана при диабетических нейропатиях (Davis J.L. с соавт., 1977; Turkington R.W., 1980; Kvinesdal B. с соавт., 1984; Ishigaki T. с соавт., 1984; Comez-Perez F.J. с соавт., 1985; Max M.B. с соавт., 1987, 1991; Sindrup S.H. с соавт., 1989, 1990; Sindrup S.H., 1993 и др.), при постгерпетической невралгии (амитриптилин и дезипрамин) (Taub A., 1973; Watson G.P. с соавт., 1982; Max M.B. с соавт., 1988; Kishore-Kumar R. с соавт., 1990 и др.), при невралгии тройничного и лицевого нервов (имипрамин, амитриптилин, кломипрамин, дотиепин) (Lascelles R.G., 1966; Gessel A.H., 1975; Carrasso R.L., 1976; Feinmann C. с соавт., 1984 и др.), болях в спине (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, дезипрамин, доксефин) (Sternbach R.A. с соавт., 1976; Hameroff S.R. с соавт., 1982; Allcock J. с соавт., 1982; Ward N.G., 1986; Egbunike I.G., Chaffe V.J., 1990; Porter R.W., Ralston S.H., 1994 и др.) и других нейропатических болях (амитриптилин, кломипрамин, нортриптилин, миансерин) (Langohr H.D. с соавт., 1982; Loidrup-Poelson D. с соавт., 1989; Panerai A.E. с соавт., 1990), в том числе у постинсультных больных (Leijon G., Voivie J., 1989), а также при болях иного происхождения: при артритах (имипрамин, амитриптилин) (Mc Donald Scott W.A., 1969; Tyber M.A., 1974; Gringas M., 1976; Frank R.G. с соавт., 1988 и др.), мигренях (доксефин, кломипрамин, амитриптилин, миансерин) (Gomersall J.D., Stuart A., 1973; Okasha A. с соавт., 1973; Carrasso R.L., 1976; Couch J.R. с соавт., 1976, 1979; Woone J.F., 1977; Monro P. с соавт., 1984; Langyohr H.D. с соавт., 1985; Martucci N. с соавт., 1986; Ziegler D.K. с соавт., 1987 и др.), головных болях напряжения (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин, миансерин) (Lance J.W., Currau D.A., 1964; Diamond S., Batler V.J., 1971; Sherwin D., 1979; Mathew N.T., 1981; Fogelholm R., Murros K., 1985; Langemark M. с соавт., 1990; Hirose T., 1992 и др.),

при фибромиалгии (амитриптилин, имипрамин, миансерин) (Harrison C. с соавт., 1989; Jaeschke R. с соавт., 1991; Gerster J.C., 1992 и др.), при канцерогенных болях (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, миансерин) (Hugues A. с соавт., 1963; Kocher R., 1979; Noyes R., 1981; Magni G. с соавт., 1987; Miragashi T., 1990; Hirose T., 1992 и др.) и при язвенных болях (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) (Guldhal M., 1977; Niller L. с соавт., 1977; Wetterhus S. с соавт., 1977 и др.).

Детальные обзоры всех этих исследований были приведены в нескольких недавних работах (Norman T.R., Burrows G.D., 1987; Magni G., 1991; Burrows G.D., Judd F., 1992; Sindrup S.H., 1993), что освобождает нас от их дальнейшего обсуждения. Следует лишь заметить, что в большинстве исследований использовались преимущественно классические трициклические антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин), положительные результаты при применении других препаратов, в том числе ингибиторов MAO (Lascelles R.G., 1966; Merskey H., Hester D.A., 1972), получены в единичных работах. С учетом того, что при хронических болевых синдромах наблюдается снижение активности MAO (Von Knorring A.L., 1989, 1991), применение ингибиторов MAO при этих состояниях, по-видимому, нежелательно.

В целом применение антидепрессантов оказалось эффективным у 50-75% больных хроническими болевыми синдромами. При этом наилучшие результаты отмечались при применении амитриптилина, кломипрамина и имипрамина, т.е. препаратов со смешанным механизмом действия - мощных блокаторов как реаптейка серотонина, так и реаптейка норадреналина. Эти антидепрессанты превосходили плацебо-эффект в среднем 2-3,5 раза (Sindrup S.M., 1993). Несколько меньшее действие оказывали норадренергические препараты (дезипрамин, мапротилин, нортриптилин и миансерин) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, циталопрам), хотя они также почти в 2 раза превосходили плацебо-эффект (Sindrup S.H., 1993).

Обычно антидепрессанты применяются в комплексе с другой анальгезирующей терапией, и хотя терапевтические дозы при болевых синдромах в среднем в 2-3 раза ниже, чем при депрессиях, нужно учитывать возможность лекарственных взаимодействий (см. главу 1.6) и помнить о сниженной толерантности у таких больных. Чтобы избежать побочных явлений, начальная доза должна составлять 12,5-25 мг/сут, которую постепенно наращивают (по половине или одной таблетке в день) до достижения терапевтического эффекта. Для трициклических антидепрессантов и мапротилина (лудиомил) дозы, как правило, не превышают 75-150 мг/сут, а для миансерина (леривон, миансан) - 60-90 мг/сут, хотя некоторым больным требуется назначение более высоких доз - 90-200 мг/сут (Burrows G., Judd F.,

1992). Селективные серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, пароксетин, циталопрам) применяются в стандартных дозах (см. табл. 1.3). Эффект обычно наступает в течение первой недели терапии, т.е. быстрее чем при депрессиях, и усиливается при продолжении лечения.

Вслед за уменьшением боли на 2-й 3-й неделе лечения обычно проявляется и отчетливое психотропное действие - улучшается настроение, повышается работоспособность, восстанавливаются интересы, исчезает фобическая симптоматика (тревожное ожидание боли). Меняется само восприятие боли и отношение к ней, оно становится более рациональным, устраняется ее аффективная насыщенность, страх перед болью. Боль перестает занимать все мысли больного, т.е. происходит постепенное дистанцирование личности от болевых ощущений, что позволяет активизировать ее защитные механизмы и адаптационные возможности и, следовательно, открывает оперативный простор для проведения более глубокой психотерапии и социально-реабилитационных мероприятий.

Продолжительность терапии антидепрессантами определяется индивидуально, но при хорошем эффекте и удовлетворительной переносимости она может проводиться несколько месяцев. Чтобы избежать рецидива боли и вегетативных побочных явлений, отмену терапии делают постепенно. В целом, анальгезирующий эффект препаратов выше, если лечение начинают раньше (Den Das H.P., 1986) и если оно сочетается с адекватными методами психотерапии (Burrows G., Judd F., 1992). В некоторых случаях антиноциптивное действие усиливается при присоединении нейролептиков или антиконвульсантов (Kocher R., 1976; Gade G.D. с соавт., 1980; Clarke I.M., 1981 и др.). Важно, что анальгезирующие свойства антидепрессантов сочетаются с потенцированием болеутоляющего эффекта других препаратов и не сопровождаются развитием физической зависимости.

Транквилизаторы в лечении болевых синдромов практически не применяются. Определенное исключение составляет альпразолам (ксанакс, кассадан), который, как известно, является переходным препаратом (см. главу 2.3.3). При применении в течение трех месяцев в дозе 1,5 мг/сут у резистентных к обычным анальгетикам пациентов с болями различного генеза (фибромиалгия, периферическая невралгия, артрит, рефлекторная симпатическая дистрофия и др.) он оказал положительный эффект в 84% случаев (Westbrook A. с соавт., 1990).

Механизм действия антидепрессантов при хронических болевых синдромах ясен недостаточно. Очевидно, что у некоторой части больных, особенно с идиопатическими болями, этот механизм связан с тимоаналептическим эффектом. В этих случаях антиноциптивное действие развивается параллельно антидепрессивному, а эффект тем выше, чем больший удельный вес занимают явные или скрытые аффективные нарушения. Вместе с тем большинство исследований,

в том числе с тщательным исключением депрессивной патологии, показывает, что антидепрессанты обладают самостоятельным анальгезирующим эффектом. Косвенным подтверждением этому могут служить более ранние сроки его наступления (первая неделя лечения) по сравнению с тимоаналептическим действием (3-4 неделя лечения) и эффективность более низких доз (в среднем в 2-3 раза меньших, чем необходимо при депрессиях) при соответственно более низком содержании препаратов в плазме крови (Sindrup S.M., 1993).

И, наконец, при экспериментальном изучении у животных и у человека было обнаружено, что антидепрессанты увеличивают порог болевой чувствительности и оказывают острый антиноциптивный эффект (Biegan A., Samuel D., 1980; Cognoz D. с соавт., 1991), который отчасти связан с прямым воздействием на опиатные рецепторы (Isenberg K.E., Cicero T.J., 1984). В пользу этого свидетельствует также то, что выраженность анальгезирующего эффекта антидепрессантов уменьшается при введении наркотического антагониста налоксона. Вместе с тем, остается неясным, происходит ли стимуляция опиатных рецепторов первично или опосредованно через активацию норадренергических и серотонинергических нейронов. Современные теории эндогенного контроля боли предполагают вовлеченность в этот процесс обеих нейромедиаторных систем (Fields H.L., Basbaum A.I., 1984), хотя в последние годы основной акцент делается на недостаточности серотонинергической системы (Von Knorring D.L., 1989, 1991; Hudson J.I., Pope H.G., 1990; Lopez-Ibor J.J., 1990 и др.).

Нельзя исключить также и других механизмов, в том числе блокаду высоко чувствительных при нейропатиях периферических альфа-адренергических рецепторов (Young R.J., Clarke B.F., 1985), антигистаминный эффект (Bjerring P., 1989) и хинидиноподобное действие на нервные окончания. Известно, что хинидин оказывает периферическое обезболивающее действие и угнетает высвобождение простагландинов (Juan H., 1977). Установлено, что ряд антидепрессантов (например, кломипрамин, лудиомил) снижают активность простагландин-синтетазы и уменьшают выработку простагландинов (Krupp S., Wesp R., 1975; Horrobin H. с соавт., 1977).

Таким образом, антидепрессанты являются достаточно эффективным средством купирования хронической боли самого различного происхождения и обладают не только собственно анальгезирующим действием, но и значительно уменьшают сопровождающую ее эмоциональную (аффективную) реакцию, т.е. облегчают переживание боли и страдания больного. В части случаев, где боль является соматизированным проявлением депрессии, антидепрессанты оказывают патогенетический тимоаналептический эффект, который приводит к полному излечению.

Завершая главу о применении антидепрессантов в общей медицинской практике, следует сделать несколько общих замечений и подчеркнуть, что именно терапевты, обслуживающие амбулаторный контингент больных, чаще всего сталкиваются с показаниями к назначению тимоаналептической терапии, однако в большинстве случаев либо не распознают их, либо пытаются проводить малоэффективное шаблонное соматическое лечение. Основной мишенью действия тимоаналептиков является эндогенная депрессия, при которой они эффективны в 60-80% случаев.

Эпидемиологические исследования показывают, что достаточно очерченные депрессии встречаются у 6-8% больных районных поликлиник и в 2-3 раза чаще наблюдаются у женщин. Нужно уметь отличить депрессию как тяжелое психическое заболевание от обычной психологической человеческой реакции. Для этого в настоящее время разработаны четкие диагностические критерии, приведенные в главе 3.1. Наиболее часто в общей практике встречаются такие симптомы депрессии, как нарушения сна (чаще ранние пробуждения), усталость (снижение активности), сужение круга интересов, пониженная самооценка, ухудшение способности к концентрации внимания, чувство безнадежности, бесперспективности (пессимистическое восприятие окружающего), суточные колебания настроения или активности (утром обычно состояние хуже, чем вечером), различные болевые ощущения, снижение полового влечения и неспособность испытывать удовольствие от обычных (бытовых) радостей. Собственно настроение может быть не столько подавленным, сколько раздраженным, апатичным или тревожным. Для постановки правильного диагноза требуется определенное терпение и мастерство, т.к. больные, как правило, неохотно делятся своими психологическими переживаниями, воспринимая их как слабость характера или не умеют их описать. У некоторых больных депрессия может проявляться только некупирующимися обычной терапией соматическими симптомами. Хронические заболевания с неясной этиологией и периодическими аутохтонными обострениями всегда должны настораживать врача в плане диагноза соматизированной или маскированной депрессии. Вместе с тем нужно помнить, что депрессия часто сопутствует другим психическим и соматическим заболеваниям и осложняет их прогноз (например, хроническому алкоголизму).

Другими частыми показаниями к применению антидепрессантов являются тревожные, тревожно-фобические и невротические расстройства, в том числе панические атаки, агорафобия, социальная фобия, обсессивно-компульсивное расстройство, неврастения, расстройства приема пищи (нервная анорексия и булимия), импульсивное поведение, нарушения сна (например, нарколепсия), половые дисфункции и т.д. Все эти состояния также в основном наблюдаются терапевтами и при правильной диагностике хорошо лечатся

современными антидепрессантами. Особенно эффективны при них препараты с серотонинергическим механизмом действия.

Депрессия и тревожно-фобические расстройства нередко сопутствуют соматическим заболеваниям. Наиболее часто депрессия наблюдается при хронических аутоиммунных, неврологических, метаболических, инфекционных (особенно вирусных), онкологических и эндокринных заболеваниях. Соматическое заболевание может индуцировать развитие депрессии (например, при гипотиреозидизме), может явиться причиной возникновения вторичной (психогенной) депрессии (например, реакция на заболевание раком), и, наконец, преморбидное латентное течение депрессии может обостряться соматическим заболеванием. Во всех этих случаях к назначению антидепрессантов следует подходить дифференцированно, взвешивая соотношение психосоматических и соматопсихических факторов в генезе заболевания, учитывая последовательность развития депрессии и соматической патологии и оценивая вклад социальных, семейных, психологических и личностных факторов. При хронических болевых синдромах различного генеза не следует забывать о собственных антиноциптивных свойствах антидепрессантов. Однако, в основном при этих состояниях тимоаналептические средства играют вспомогательную роль, и главное внимание нужно уделять совершенствованию терапии основного соматического или неврологического заболевания.

При проведении тимоаналептической терапии у соматических больных врач должен руководствоваться несколькими общими правилами.

1) Необходимо учитывать феноменологические особенности депрессии и психического состояния в целом, т.к. этим определяется выбор антидепрессанта (например, препараты с седативными свойствами назначают при преобладании тревоги, ажитации и нарушении сна, а со стимулирующими свойствами - при преобладании вялости, заторможенности, инертности, апатии и т.д.).

2) Профиль нейротропного и вегето-соматотропного действия антидепрессанта должен соответствовать соматоневрологическому статусу больного, чтобы избежать ухудшения состояния вследствие наслаивания побочных эффектов и других негативных в данном случае сторон действия препаратов.

3) Поскольку соматические больные обычно получают коктейль медикаментов, следует оценивать риск развития лекарственных взаимодействий с антидепрессантами с целью избежать побочных эффектов или ослабления терапевтического действия препаратов. Кроме того, нужно помнить, что некоторые медицинские средства обладают собственными депрессогенными свойствами и могут вызывать или усиливать депрессивную симптоматику (например, препараты раувольфии, стероидные гормоны, оральные контрацептивы, некоторые противовоспалительные препараты и т.д.).

4) Соматические больные обладают пониженной толерантностью (т.е. особой чувствительностью к развитию вегетативных побочных эффектов), и поэтому режим проведения тимоаналептической терапии должен быть более щадящим, чем при обычных эндогенных депрессиях. Эффективные терапевтические дозы, как правило, в 2-3 раза ниже, чем применяемые в психиатрической практике, и темп их наращивания и последующей отмены значительно более медленный, постепенный. Это правило совершенно обязательно соблюдать у больных пожилого возраста.

5) Тимоаналептический эффект обычно не проявляется раньше, чем через 3-4 недели непрерывного приема антидепрессанта, а в некоторых случаях максимум действия развивается лишь через 6-8 недель, поэтому менять препарат раньше этого срока нецелесообразно. В случае неэффективности лечения необходимо отрегулировать дозу, проанализировать и устранить возможные побочные эффекты и лекарственные взаимодействия, подключить психотерапевтическую коррекцию и лишь затем попытаться сменить антидепрессант. При повторном отсутствии эффекта следует уточнить диагноз, т.е. провести дополнительное обследование и проконсультировать больного у психиатра. При достижении эффекта тимоаналептическую терапию с целью предупреждения рецидива желательно продолжить еще в течение нескольких месяцев.

6) Эффективность тимоаналептической терапии существенно повышается при одновременном проведении адекватной психотерапии (хотя бы рациональной) или, по крайней мере, установлении доверительного контакта с больным.

Перечисленные правила и практические советы, безусловно, являются лишь самыми общими ориентирами, помогающими врачу избежать грубых ошибок. В каждом конкретном случае терапевтическая схема с включением антидепрессантов должна быть максимально индивидуализирована. Но не вызывает сомнения тот факт, что при правильном применении современные тимоаналептические средства могут значительно облегчить страдания трудно курабельных больных в сети общемедицинских учреждений.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИДЕПРЕССАНТОВ У БОЛЬНЫХ
ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

По данным разных исследователей, от 2,5 до 10% больных в возрасте старше 65 лет страдают развернутыми депрессиями, причем более чем у половины из них депрессивная симптоматика впервые появилась после 60 лет (Copeland J.R.M., 1987; Regier D.A. с соавт., 1988; Small G.W., 1991; Kanowski S., 1994). В домах престарелых этот уровень достигает 20-30% (Spagnoli A. с соавт., 1986; Burns B.J. с соавт., 1988; Katz R.J. с соавт., 1989). Значительно выше распространенность смешанных тревожно-депрессивных и дисфорически-дистимических состояний (Myers J.K. с соавт., 1984; Kivela S.L. с соавт., 1989; Kanowski S., 1994). В популяции лиц старше 65 лет она достигает 25% (Shader R.I., 1994). S.L.Kivela с соавт. (1980) обнаружил, что среди пожилых лиц депрессия, отвечающая критериям большого депрессивного эпизода, наблюдается у 16% больных, в то время как 76% больных отвечают критериям дистимического расстройства. Очень высока в позднем возрасте и распространенность вторичных и маскированных депрессий (Angst J., Ernst C., 1993).

Депрессивная феноменология в этом возрасте плохо распознается, т.к. протекает в виде стертых, атипичных форм и маскируется органической симптоматикой, а также потому, что значительно труднее найти контакт с пациентом. Люди пожилого и старческого возраста сами по себе склонны к социальной изоляции, пессимистической оценке окружающего и имеют, как правило, более низкий уровень материальной обеспеченности. Кроме того, обычно они также обладают целым "букетом" соматических нарушений и с трудом поддаются тимоаналептической терапии, которая уже в небольших дозах может вызывать тяжелые побочные эффекты в силу сниженного уровня метаболизма и повышенной рецепторной чувствительности. Смертность при депрессиях в позднем возрасте

в 4 раза выше, чем в контрольной группе лиц аналогичного возраста (Murphy E. с соавт., 1988), причем она не связана прямо с уровнем суицидов или соматических заболеваний (Kanowski S., 1994). По эпидемиологическим данным Е.В.Паничевой (1975), манифестация МДП после 50 лет наблюдается у 27% больных, а после 60 лет - у 8,8%.

Традиционно считается, что основными психопатологическими особенностями депрессивных состояний позднего возраста являются преобладание ипохондрической, тревожной, сомато-вегетативной или тревожно-бредовой симптоматики с подозрительностью, идеями отношения, вины, ущерба, унижения, нигилистическим ипохондрическим бредом и т.д. (Хвилювицкий Т.Я., 1958; Шумский Н.Г., 1962; Жислин С.Г., 1965; Авербух Е.С., 1967; Штернберг Э.Я., 1977; Пападопулос Т.Ф., Шахматова-Павлова И.В., 1983; Godderis J., 1986 и др.). Однако новые исследования, проведенные на амбулаторном материале, показали, что феноменология эндогенных депрессий позднего возраста крайне разнообразна и вообще близка к таковой у молодых больных (Musetti F. с соавт., 1989; Muller-Spahn F., Mock S., 1994 и др.). В частности, достаточно часто наблюдаются явления круга психической анестезии (Нефедова Т.Ф., 1985) и идеи самообвинения (Шутов Н.В., 1983).

Суицидальный риск при депрессиях позднего возраста составляет 25-45%, что значительно выше по сравнению со средней возрастной группой (Welz R., Vossing G., 1988 и др.). Суицидальные попытки характеризуются большей спонтанностью и brutality, их чаще совершают мужчины с недостаточной социальной поддержкой. Завершенные суициды встречаются в 10 раз чаще, чем в молодом возрасте (Steinback A., 1980). Наиболее частыми провоцирующими моментами является смерть супруга и соматическое заболевание (Sainsbury P., 1982; Fawcett J. с соавт., 1990).

Для климактерического периода характерно большее разнообразие депрессивной феноменологии, чем для периода инволюции. Многие больные не могут или не хотят рассказать о своих психологических переживаниях и предъявляют лишь соматические жалобы. Маскированные депрессии часто встречаются в климактерическом возрасте. Хотя соматические жалобы носят множественный и преувеличенный характер, при физикальном обследовании больного действительно обнаруживается та или иная патология. Поэтому установление диагноза в этих случаях может быть крайне затруднительно. Тем не менее тщательная беседа с больным и его родственниками позволяет выявить повышенную плаксивость, склонность к уединению, большую, чем обычно, раздражительность, ухудшение соматического состояния с утра, упреки к родственникам на их невнимание ("всем было бы легче, если бы меня не было"), пессимистические оценки будущего ("ничего хорошего не жду впереди") и т.д.

Болеe редко эндогенные депрессии начинаются с фиксации внимания на реальных соматических заболеваниях, ипохондрической симптоматики, которая быстро достигает уровня сверхценных опасений. Снижается аппетит, расстраивается сон, характерна эмоциональная лабильность, крайняя ранимость и чувствительность к межперсональным отношениям, аффект часто носит тревожно-дисфорический оттенок. При усложнении картины заболевания появляется ипохондрический бред, иногда достигающий уровня нигилистического бреда Котара с переживаниями задержки гниющей пищи в кишечнике, разложения органов желудочно-кишечного тракта, их отсутствием или собственной смерти ("меня уже нет, я умер, не существую").

Другой более редкий вариант развития депрессии приближается к описаниям инволюционной меланхолии Крепелина и других старых авторов. В статусе преобладают тревога, иногда сопровождающаяся выраженной психомоторной ажитацей, идеи вины, нередки расстройства восприятия с явлениями иллюзорно-бредовой дереализации и деперсонализации, характерным интерметаморфозом с идеями наказания за грехи. Реже наблюдается развитие развернутых депрессивно-параноидных или депрессивно-парафренических (фантастическая меланхолия) картин с переживаниями приближающейся кары в виде собственной смерти или "конца света".

В старческом возрасте депрессии часто сопровождается мрачное, угрюмое настроение, раздражительность, ворчливость, апатия, отгороженность от внешнего мира.

Значительное влияние на формирование особенностей клинической картины депрессии у пожилых больных оказывает заострение личностных черт и органическая (сосудистая) патопластика. Все депрессивные состояния в позднем возрасте склонны к затягиванию, длительному монотонному течению, обычно без резких перемен в их структуре.

Депрессия часто сопровождается старческие ослабоумливающие процессы, в том числе церебро-васкулярного происхождения и болезнь Альцгеймера (Жислин С.Г., 1965; Штернберг Э.Я., 1977; Сокольчик Е.И., 1987; Gottfries С.С. с соавт., 1992). Так, при болезни Альцгеймера отчетливая депрессивная симптоматика отмечается у 15-40% больных, в том числе у 10-20% отвечающая критериям большого депрессивного эпизода (Lazarus L.W. с соавт., 1987; Griffith R.A. с соавт., 1987; Wragg R.E., Jeste D.V., 1989; Blazer D.G., 1993). Взаимосвязь этих расстройств с депрессией не ясна. Вместе с тем диагностические ошибки при распознавании первичного заболевания наблюдаются достаточно часто. Например, больные с церебральным атеросклерозом нередко обнаруживают аффективную лабильность, явления слабодушия и плаксивость, которые могут походить на депрессивную симптоматику. С другой стороны,

апато-анергическая депрессия своей отгороженностью от внешнего мира, безучастностью к себе и окружающим, аспонтанностью, интеллектуально-мнестическими затруднениями вследствие выраженной идеаторной заторможенности может напоминать дементную симптоматику (Kiloh L.G.,

1961 и др.). Ошибочная диагностика слабоумия у таких больных достигает 8-15% (Kendell R.E., 1977; Godderis J., 1986; Small G.W., 1991 и др.).

Псевдодементные депрессии привлекли внимание исследователей лишь в последние годы, что было связано с массовым распространением тимоаналептической терапии и расширением границ аффективной патологии, в том числе у больных позднего возраста. Оказалось, что многие больные с установленной ранее "сенильной" или "дементной" симптоматикой на самом деле страдали настоящими эндогенными депрессиями, и при адекватном лечении прогноз этих состояний, в отличие от слабоумия, был благоприятным (Roth M., 1983; Akiskal H., Cassano G.B., 1983; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990 и др.).

Депрессии позднего возраста нелегко отличить от психологических и биологических изменений, сопровождающих естественный процесс старения. Такие больные склонны к мрачным, тяжелым мыслям и часто размышляют на пессимистические темы. Они осуждают настоящее, находя его чужим, лишенным интереса. Облегчение иногда приходит при воспоминаниях об отдаленном прошлом. Типично ощущение одиночества, чувство своей бесполезности, никчемности, обременительности. Подобные больные обычно ведут себя тихо, незаметно и отличаются молчаливостью, иногда достигающей степени мутизма. Уровень семейной и социальной адаптации существенно снижен. В течение многих лет депрессивное состояние может не меняться и казаться незыблемым. Выраженная апато-абулическая симптоматика, глубокое расстройство коммуникативной функции и почти полное отсутствие интереса к окружающей действительности могут привести к установлению ошибочного диагноза старческого слабоумия.

Дифференциальная диагностика основана прежде всего на тонком психопатологическом анализе жалоб больного (оценка первичного аффекта, типичных циркадно-витальных и сомато-вегетативных нарушений и т.д.), а также выявлении характерных аффективных эпизодов (прежде всего гипоманиакальных) в анамнезе или у ближайших родственников (см. табл. 3.10). Для деменции более характерно постепенное начало заболевания, а также наличие устойчивых или даже нарастающих с течением времени органических стигм в виде характерных нарушений памяти, дисфазических и диспрактических нарушений, а также других явлений когнитивного дефицита.

Таблица 3.10

Дифференциальная диагностика псевдодементной депрессии.

Симптомы	Псевдодементная депрессия	Ранние стадии деменции
1) Наличие депрессивных или маниакальных эпизодов в анамнезе	часто	редко
2) Начало заболевания	быстрое (четкое)	постепенное
3) Утяжеление состояния после начала заболевания	быстрое	медленное
4) Изменчивость (подвижность) симптоматики	более выраженная	незначительная
5) Апато-абулическая симптоматика	предшествует развитию интеллектуально-мнестических (когнитивных) нарушений	следует за развитием интеллектуально-мнестических (когнитивных) нарушений
6) Интеллектуально-мнестические нарушения	почти всегда осознаются больным	редко осознаются больным
7) Ощущение душевного страдания или боли	часто	редко
8) Свидетельства своей несостоятельности	обычно подчеркиваются	обычно скрываются
9) Попытки скорректировать свое поведение (ошибки)	редкие	частые
10) Ориентировка, память и другие когнитивные функции	как правило, сохранены	чаще нарушены (выраженность этих нарушений постепенно нарастает)
11) Поведение больного обнаруживает параллелизм степени выраженности когнитивных нарушений	редко	почти всегда
12) Преобладающие варианты ответов	"я не знаю...", "я не могу..."	уклончивые или ошибочные ответы
13) Соматические жалобы	частые	редкие
14) Уменьшение аппетита, уменьшение веса тела	часто	редко
15) Ухудшение состояния по утрам и улучшение к вечеру	часто	редко
16) Ранние пробуждения	часто	редко
17) Декзаметазоновый тест	нередко положительный	как правило, отрицательный
18) Полисомнографическое исследование	часто отмечаются укорочение латентного периода парадоксальной фазы и повышение ее плотности	чаще отмечаются снижение плотности парадоксальной фазы и умеренное сокращение латентного периода ее наступления
19) Компьютерное сканирование мозга	нарушения обнаруживаются редко	атрофические нарушения обнаруживаются чаще
20) Пробный курс тимоаналептической терапии (3-4 недели)	явное улучшение состояния	отсутствие динамики

Результаты дексаметазонового теста у таких больных часто оказываются противоречивыми, хотя положительная реакция в значительной мере указывает на наличие депрессии. С целью выявления атрофических изменений полезно проведение компьютерного сканирования мозга, хотя на ранних стадиях заболевания редко выявляются какие-либо специфические находки. Более надежный дискриминирующий критерий дают полисомнографические исследования: при первичных эндогенных депрессиях происходит укорочение латентного периода парадоксальной фазы и повышение ее плотности, а при старческой деменции, напротив, - снижение плотности парадоксальной фазы и умеренное сокращение латентного периода ее наступления (Akiskal H.S., Cassano G.B., 1983).

Если диагностические сомнения остаются, по-видимому, целесообразно провести пробный курс тимоаналептической терапии. В случае псевдодементной депрессии эффект может быть разительно быстрым даже при многолетнем течении и полной отгороженности от окружающего мира (Cowdry R.W., Goodwin F.K., 1981).

В целом тактика применения антидепрессантов у пожилых больных должна подчиняться общим принципам проведения любой фармакотерапии в этом возрастном периоде и носить щадящий характер (Авербух Е.С., Ефименко В.Л., 1970; Crome P., 1988; Koenig H.G. с соавт., 1989; Salzman C. с соавт., 1993 и др.). Поскольку активность метаболических ферментов печени понижена (иногда на 30-50% по сравнению с молодым возрастом), быстрее развиваются явления кумуляции. Равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается медленнее из-за нарушений водного и жирового обмена. Существенно замедлен процесс всасывания из желудочно-кишечного тракта и клубочковой фильтрации, понижено содержание альбуминов плазмы крови, с которыми связывается большинство антидепрессантов. Поэтому клиренс их, как правило, снижен, а период полувыведения из организма может значительно увеличиваться. Кроме того, в позднем возрасте, особенно у больных с атеросклеротическими изменениями, значительно повышена рецепторная чувствительность периферической и центральной нервной системы, особенно холинергических и адренергических рецепторов (Crome P., 1988 и др.).

Поэтому, во-первых, при выборе антидепрессанта следует руководствоваться прежде всего его минимальным влиянием на эти системы (см. табл. 1.1.2). Классические трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин и др.) даже при применении в небольших дозах (1-2 таблетки, 25-50 мг) могут вызвать холинолитическую делириозную симптоматику (спутанность, дезориентировку), которая обычно усиливается к вечеру, острую задержку мочи, упорные запоры, значительные колебания сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия особенно опасна

именно у стариков, поскольку часто приводит к неожиданным падениям с серьезными травматическими последствиями), усиление нарушений памяти, а также привести к декомпенсации сердечно-сосудистой патологии (прежде всего усилить нарушения сердечной проводимости, аритмии), повышению внутриглазного давления (особенно при изменениях в передней глазной камере) и обострению заболеваний предстательной железы.

Во-вторых, дозы препарата должны быть минимальными и назначаться в соответствии с принципом минимальной достаточности, а темп их наращивания крайне постепенным. При возникновении побочных эффектов дозу следует снизить или перейти к более дробному режиму введения (4-6 раз в день). Максимально применяемые дозы трициклических антидепрессантов и необратимых ингибиторов МАО в пожилом возрасте обычно не превышают половины или даже одной трети максимальной дозы для взрослых (см. табл. 1.3). L.F. Jagvik с соавт. (1982) на амбулаторном материале показал, что у 70% больных старшего возраста клинический эффект имипрамина и доксепина обнаруживается при применении дозы, не превышающей 75 мг/сут.

Кроме того, нужно учитывать, что вследствие интеркуррентных соматических заболеваний пожилые больные принимают другую разнообразную фармакотерапию, которая может давать лекарственные взаимодействия с антидепрессантами (см. главу 1.6). Поэтому для лечения депрессий в позднем возрасте обычно используют антидепрессанты с минимальным спектром побочных явлений и лекарственных взаимодействий. К ним, например, относятся тетрациклические антидепрессанты (мапротилин, миансерин), обратимые ингибиторы МАО (пиразидол, инказан, моклобемид, бефол и др.), дотиепин, тразодон, бупропион и селективные серотонинергические антидепрессанты (флувоксамин, сертралин, пароксетин и др.). Применение флуоксетина (прозак) в пожилом возрасте несколько ограничивает длительный период элиминации препарата из организма, хотя с возрастом его фармакокинетические параметры, в отличие от других антидепрессантов, практически не изменяются (Agonoff G.R., 1984).

Многочисленные сравнительные и контролируемые исследования подтверждают высокую эффективность новых поколений антидепрессантов (прежде всего селективных серотонинергических препаратов) при депрессиях позднего возраста (Kane J.M. с соавт., 1983; Feighner J.P., Cohn J.B., 1985; Godderis J., 1986; Wakelin J.C., 1986; Koenig H.G. с соавт., 1989; Cohn C.K. с соавт., 1990; Hale A.S., 1993; Blazer D.G., 1993; Katona C.L.E., 1993; Schone W., Ludwig M., 1993; Gottfries C.G., 1993; Dunner D.L., 1994 и др.).

При выборе того или иного препарата для лечения конкретного депрессивного состояния необходимо, как всегда, руководствоваться

принципом соответствия клинических показаний (особенностей синдрома) спектру психотропной активности антидепрессанта. При простых синдромах в начале заболевания обычно помогают небольшие дозы любых антидепрессантов, выбранных, конечно, с учетом приведенных выше ограничений. Эффект обычно наступает позднее (не ранее, чем через 6-8 недель терапии) и для его поддержания требуется дальнейшее применение препарата еще в течение нескольких месяцев (Georgotas A. с соавт., 1988; Dunner D.L., 1994 и др.).

Тяжелые депрессии требуют более дифференцированного терапевтического подхода. При преобладании в состоянии ипохондрической и сомато-вегетативной симптоматики желательнее применение средних доз таких препаратов, как мапротилин (лудиомил), ноксиптилин (агедал), досулепин (протиаден), тианептин (стаблон, коаксил), лопрепамин (гамонил, тимелит), кароксазон (тимостенил), пиразидол, сертралин (золофт) и даже кломипрамин (анафранил, гидифен) в индивидуально переносимых дозах.

Важное значение при выборе препарата имеет модальность собственно гипотимного аффекта - при апатическом варианте следует отдать предпочтение антидепрессантам с некоторым стимулирующим действием - ниаламид (нуредаль), моклобемид (аурорикс), бупропион (велбутрин), дезипрамин (петилил, пертофран), минапрын (кантиор), цефедрин, инказан, виллоксазин (вивалан), а при тревожно-дисфорическом оттенке настроения - антидепрессантам со сбалансированным или умеренным седативным действием - пиразидол, мапротилин (лудиомил), досулепин (протиаден), тразодон (тритико), флувоксамин (феварин), миансерин (миансан, леривон). При углублении аффекта, явлений депрессивной деперсонализации и появлении ипохондрического бреда, по-видимому, нужно остановить выбор на препаратах с более сильным тимоаналептическим действием (мапротилин, кломипрамин) и сочетать их с антибредовыми нейрорептиками трифлуоперазином (стелазин, трифтазин), этаперазином или галоперидолом.

Иной терапевтической тактики следует придерживаться при проведении терапии тревожных депрессий и тревожно-бредовых состояний позднего возраста, приближающихся по своей феноменологии к классическим описаниям инволюционной меланхолии (Tittley W., 1936; Жислин С.Г., 1965; Штернберг Э.Я., 1977 и др.). В отличие от прежних представлений, прогноз течения инволюционной меланхолии в психофармакологическую эру значительно улучшился (Аврацкий Г.Я., Недува А.А., 1988; Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988 и др.). Лечение этих больных заключается в применении антидепрессантов-седатиков - миансерина (миансан, леривон), доксепина (синэван, апонал), амоксапина (азендин, моксадил), тримипрамина (герфонал, скурмонтил), фторацизина и амитриптилина (последние препараты следует применять с крайней осторожностью).

Их эффективность, однако, прямо зависит от степени интенсивности тревожного аффекта и его спаянности с депрессией. В противном случае для достижения результата необходимо присоединение мощных бензодиазепиновых транквилизаторов (лоразепам, феназепам, клоназепам, альпразолам), лучше парентерально, или мягких седативных нейролептиков - перициазин (неулентил), алимемазин (терапен), левомепромазин (тизерцин), хлорпротиксен (труксал), которые, по выражению С.Г.Жислина (1965), убирая тревогу, "очищают или обнажают депрессию" и позволяют антидепрессантам более полно проявить свое действие. Для дифференцированной оценки преобладания в состоянии тревоги или депрессии тревоги Ю.Л.Нуллер (1988) предлагает проводить дексаметазоновый и диазепамовый тесты.

При утяжелении состояния, появлении выраженной психомоторной ажитации, развернутой депрессивно-параноидной или депрессивно-парафренической симптоматики интенсивную терапию следует сразу начинать с комбинированного назначения седативных антидепрессантов и антипсихотических нейролептиков (галоперидол, пипортил, триседил, мажептил и др.). При этом острые иллюзорно-бредовые явления, интерметаморфоз, страх, выраженная тревога купируются довольно быстро, но резидуальная симптоматика в виде непсихотической тревоги, редуцированных идей вины, отношения справедливого преследования и наказания с колебаниями уровня критического отношения к ним может сохраняться достаточно долго. Наилучшие результаты в этих случаях достигаются при последовательном чередовании курсов нейролептической и тимоаналептической терапии (Громова В.В., 1976), а при упорном персистировании симптоматики - при проведении ЭСТ (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1981).

Наиболее впечатляющий эффект адекватного применения антидепрессантов наблюдается при лечении псевдодемментных депрессий (Akiskal H.S., Cassano G.B., 1983; Koenig H.G. с соавт., 1989; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; Shader R.I., 1994 и др.). В этих случаях лучше применять препараты с достаточно сильным тимоаналептическим и умеренно стимулирующим действием (ингибиторы MAO, дезипрамин, кломипрамин, мапротилин), которые для усиления эффекта можно сочетать с солями лития (Cowdry R.W., Goodwin F.K., 1981) или с целью воздействия на стержневую апатоабулическую симптоматику растормаживающими нейролептиками - сульпиридом (эглонил, догматил), карпипразином (дефектон, празинил), метофеназином (френолон) и др. Редукция симптоматики обычно происходит критически, что особенно контрастирует с затяжным и практически не меняющимся предшествующим состоянием, или более постепенно и тогда такие больные нуждаются в длительной тимоаналептической терапии и массивной психотерапевтической поддержке.

При отчетливом рекуррентном течении депрессии тимоаналептическую терапию, по-видимому, следует проводить непрерывно (Kirpfer D.J., Frank E., 1992; Katona C.L.E., 1993 и др.). Для этих целей лучше использовать серотонинергические препараты: флувоксамин (феварин) в дозе до 150-200 мг/сут, сертралин (золофт) в дозе до 50-100 мг/сут, пароксетин (паксил) в дозе до 10-20 мг/сут, циталопрам (ципрамил) в дозах 10-30 мг/сут или обратимые ингибиторы MAO - пиразидол в дозе до 150-200 мг/сут, моклобемид (аурорикс) в дозе до 200-300 мг/сут, бефол в дозе до 100-200 мг/сут.

При вторичных депрессиях в позднем возрасте (вследствие церебрального атеросклероза, инсультов, при старческом слабоумии, болезнях Альцгеймера и Паркинсона и другой органической патологии), которые встречаются у 15 - 55% больных (Reifler B.U. с соавт., 1982; Blazer D.G., 1993 и др.) и отличаются характерной органической патопластикой (дистимический или дисфорический оттенок настроения, аффективная лабильность, слабодушие, расторможенность влечений, типичные изменения личности и другие проявления психоорганического синдрома), эффективность применения антидепрессантов существенно ниже и носит в своем большинстве чисто симптоматический характер (Lishman A.W., 1987; Сокольчик Е.И., 1987; Koenig H.G. с соавт., 1989; Wragg R.E., Jeste D.V., 1989 и др.), хотя у некоторых больных при правильном выборе препарата и его дозы могут быть достигнуты в целом неплохие результаты, особенно при применении нового поколения антидепрессантов - обратимых ингибиторов MAO и селективных блокаторов реаптейка серотонина (Cole J.O. с соавт., 1983; Leuchter A.F., Jarvik L.F., 1987; Nyth A.L., Gottfries C.G., 1990; Small G.W., 1991; Hebenstreit G.F. с соавт., 1991; Gottfries C.G. с соавт. 1992; Salzman с соавт., 1993; Hale A.S., 1993; Andersen G. с соавт. и др.). В частности, серотонинергические препараты хорошо себя зарекомендовали не только при лечении депрессий, но и при коррекции эмоциональной лабильности у этих больных (Gottfries C.G., 1993 и др.). Более подробно вопросы применения тимоаналептической терапии при органических депрессиях излагаются в главе 3.9.4.

Таким образом, несмотря на определенные трудности эффективного применения антидепрессантов при депрессиях позднего возраста нужно считать, что распространенный в прошлом терапевтический пессимизм в существенной мере преодолен. Отчасти это связано с внедрением в практику последнего поколения антидепрессантов с селективным механизмом действия, которые отличаются повышенной безопасностью применения и практически не вызывают выраженных холинолитических и

адренолитических побочных явлений. Вместе с тем, врачу всегда необходимо помнить, что прогноз эффективности тимо-аналептической терапии у пожилых больных во многом определяется разрешением их семейных, бытовых и межличностных проблем, а также установлением хорошего контакта с врачом. Поэтому предельное внимание к жалобам больного, вникание в его личную и семейную ситуацию, проведение адекватных психотерапевтических и социо-реабилитационных мероприятий является важной составляющей успеха всей терапии в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Без преувеличения можно сказать, что последние 40 лет в психиатрии прошли под знаменем интенсивного изучения и внедрения в практику современных психотропных средств, важное место среди которых занимает тимоаналептическая или антидепрессивная терапия. Несмотря на выявившиеся с течением времени определенные границы ее эффективности, побочные эффекты и некоторые этические сомнения применения, антидепрессанты являются в настоящее время самым распространенным методом лечения различных расстройств депрессивного спектра, который включает в себя не только ядерные варианты эндогенной депрессии, но и ее стертые и атипичные формы, в том числе дистимические расстройства, многочисленные маскированные и соматизированные депрессии, а также псевдодементные состояния позднего возраста, различные депрессивные и депрессивно-бредовые синдромы в рамках шизофрении, периодические дипсомании у больных хроническим алкоголизмом. Отсутствие отчетливого депрессивного аффекта при всех этих состояниях всегда вносило определенные сложности в их диагностику и в определение терапевтической тактики. Однако, именно эффективность тимоаналептической терапии, использованной в качестве инструмента анализа психопатологической структуры, позволила отнести их к расстройствам аффективного спектра.

Помимо этого, в последние годы эффективность антидепрессантов была выявлена при ряде синдромов и заболеваний, аффективная природа которых сомнительна. К ним, например, относятся ряд хронических психосоматических заболеваний (синдром раздражения толстого кишечника, пептическая язва, бронхиальная астма, нейродермиты и др.); обсессивно-фобические и панические расстройства, включая агорафобию; нервная анорексия и булимия; нарколепсия; энурез; вегето-диэнцефальные кризы; разнообразные болевые

синдромы; гиперкинетические нарушения (синдром дефицита внимания) у детей; синдром хронической усталости и некоторые другие состояния. Механизм действия антидепрессантов при всех этих расстройствах остается недостаточно ясным, но во многих случаях он, по-видимому, связан с поливалентностью биологического действия самих препаратов и их собственным антифобическим и антиноциптивным эффектами.

Более того, без преувеличения можно сказать, что именно антидепрессанты стояли у истоков создания современных классификаций психических расстройств и, в частности, выделения таких относительно непривычных для отечественных психиатров диагностических категорий, как дистимия, паническое, обсессивно-компульсивное и соматоформные расстройства. В самом деле, при всех этих состояниях хороший эффект оказывают клонипрамин (анафранил, гидифен) и селективные ингибиторы реаптейка серотонина флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин и циталопрам. Главной мишенью действия этих препаратов является не только депрессия, но и навязчивости. При этом максимальный эффект они обнаруживают именно в случае коморбидности этих расстройств. Аналогичные, хотя несколько менее однозначные взаимоотношения проявляются при панических атаках, некоторых соматоформных нарушениях, в частности при идиопатическом болевом синдроме, булимии и некоторых других состояниях. Всем этим симптомокомплексам свойственна достаточная устойчивость во времени и определенный стереотип реагирования на различные психотропные средства, что отчасти предопределило их диагностическую самостоятельность и выделение за рамки нозографической систематики в новых международных классификациях. Не исключено также, что в основе всех этих расстройств лежат какие-то общие патогенетические закономерности, скорее всего связанные с недостаточностью центральных серотонинергических структур.

Большинство применяемых антидепрессантов прошло тщательную проверку многолетним опытом практического использования. В настоящее время четко можно выделить три поколения антидепрессантов (см. рис. 3). Вместе с тем показания к применению и клинико-биологические предикторы их эффективности во многих случаях остаются недостаточно ясными.

Первые антидепрессанты (имипрамин и ипрониазид) были открыты эвристическим путем. Тем не менее их эффективность явилась предпосылкой для создания новых близких по структуре препаратов (второе поколение) и множества биологических гипотез аффективных нарушений, патогенез которых остается до сих пор одним из самых неопределенных.

Исследователи постоянно сталкиваются с чрезвычайной сложностью (как структурной, так и функциональной) регуляции

Эвристические прототипы

Ипрониазид
(Bloch R.G., 1954)

Имипрамин
(Kuhn R., 1957)

Первое поколение

Ингибиторы MAO

Трициклические антидепрессанты

феналзин
ниаламид
транилципромин

кломипрамин амитриптилин дезипрамин

Второе поколение

Обратимые ингибиторы MAO

Тетрациклические и другие атипичные антидепрессанты

Избирательные MAO A

Неизбирательные MAO A и B

пиразидол
моклобемид
тетриндол
бефол
брофарамин
толоксафон

кароксазон
инказан
индопан
сиднофен
цимоксатон

тразодон миансерин мапротилин
лофепрамин цефедрин
вилоксазин кинупрамин
бефуралин
амоксапин
бутриптилин

Третье поколение

Селективные ингибиторы пресинаптического захвата

Серотонина	Дофамина	Норадреналина
------------	----------	---------------

флуоксетин
флувоксамин
сертралин
пароксетин
циталопрам

номифензин
аминептин
бупропион

томоксетин
пизоксетин

Четвертое поколение (?)
(перспектива)

Усиление селективности биохимического действия (Например, стимуляторы $5-HT_{1A}$ серотониновых рецепторов)

ипсапирон
флезиноксан
сетоперон
тандоспирон
миртазапин
(непрямой стимулятор)

Увеличение широты биохимического действия на реалтейк без влияния на рецепторы

венлафаксин
нефазодон
дулоксетин
миртазапин
кловоксамин
мидалципрам

Немоноаминовый механизм действия

альпразолам
адиनाзолам
фенгабит
прогабит
S-аденозилметионин
нейропептиды
кетоконазол

Рис. 3. Прогресс тимоаналептической терапии.

эмоциональной сферы. В центральной нервной системе были обнаружены различные нейромедиаторы, обеспечивающие передачу процессов возбуждения или торможения, а также ряд веществ, потенциально претендующих на роль нейромедиаторов, многочисленные рецепторы и специфические ферменты. Были найдены фармакологические агенты, с различной степенью избирательности стимулирующие или подавляющие те или иные функции, в частности, блокирующие пресинаптический захват норадреналина, серотонина или дофамина, и на этой основе были созданы более селективно действующие антидепрессанты с преимущественно седативной, стимулирующей, анксиолитической, антифобической и, главное, тимоаналептической активностью, не вызывающие тех или иных побочных эффектов (третье поколение).

Научная разработка антидепрессантов четвертого поколения, с одной стороны, идет в направлении увеличения их специфичности. В частности, синтезируются и апробируются агонисты и антагонисты моноаминовых нейрорецепторов. Так, найдены вещества, избирательно воздействующие на С1, С2 и С3 - серотониновые рецепторы. Примерами могут служить прямые агонисты С1А серотониновых рецепторов (флезиноксан, ипсапирон, суматриптан и др.) или непрямого воздействия на них мirtазепин (ремерон). А, с другой стороны, сохраняется тенденция к разработке средств широкого биохимического действия на различные моноаминовые системы с минимальным влиянием на рецепторы, с которыми связано развитие побочных явлений (например, венлафаксин, нефазодон, мirtазепин, дулоксетин и др.). И, наконец, третье направление заключается в поиске средств с тимоаналептической активностью совершенно иного (немоноаминового) механизма действия (например, альпразолам, адиназолам, S-аденозилметионин, фенгабин, нейропептиды и др.).

Идеальный антидепрессант, с точки зрения клинициста, должен обладать следующими качествами:

- 1) достаточной широтой клинического действия, т.е. быть эффективным при эндогенных (первичных) и экзогенных (вторичных) (соматических, органических, психогенных и невротических) депрессиях или, напротив, узким избирательным действием в отношении какой-либо, четко определенной категории депрессивных больных;
- 2) мощным тимоаналептическим эффектом, т.е. быть эффективным как при тяжелых эндогенных депрессиях, так и при легких формах (невротические, атипичные депрессии, дистимии и т.д.);
- 3) сбалансированным соотношением стимулирующих и седативных свойств, т.е. не должен, с одной стороны, вызывать усиления тревоги, агитации и нарушений сна, а, с другой стороны, приводить к развитию излишней седации (усилению психомоторной заторможенности) и дневной сонливости при одновременной способности к нормализации ночного сна;

4) способностью быстро подавлять суицидальные мысли, т.е. разрыв между наступлением собственно тимоаналептического эффекта и психостимулирующим действием должен быть минимальным или вовсе отсутствовать;

5) одинаковой эффективностью как при рекуррентных (униполярных) депрессиях, так и при депрессиях в рамках биполярного аффективного психоза, т.е. не вызывать инверсии фазы (маниакального состояния);

6) профилактическим действием, т.е. возможностью длительного (хронического) применения, не вызывая явлений адаптации (снижения эффективности) и не оказывая отрицательного влияния на соматическое состояние, течение заболевания (например, ускорение цикличности) и уровень социального функционирования больного;

7) высокой переносимостью, т.е. не вызывать при терапевтических дозах выраженных побочных явлений, особенно у больных из группы повышенного риска их развития (пожилые лица, интеркуррентные соматические заболевания и т.д.);

8) большим интервалом между уровнем терапевтических и токсических доз, т.е. не вызывать потенциально летальных осложнений при передозировке, т.к. депрессивные больные часто принимают имеющиеся под рукой лекарства с суицидальной целью;

9) минимальным числом лекарственных и пищевых взаимодействий, т.е. иметь иные, чем у большинства психотропных средств, пути метаболизма и фармакодинамического действия;

10) быстротой терапевтического действия (в течение нескольких дней); наступление эффекта иногда происходит быстрее при парентеральном введении препарата, что обуславливает необходимость наличия обеих лекарственных форм (парентеральная форма часто используется также для преодоления фармакокинетической псевдо-резистентности к терапии и в urgentных ситуациях);

11) возможностью назначения один раз в день, т.е. иметь средний период полувыведения из организма, а также обладать способностью быстрого проникновения через гемато-энцефалический барьер в мозг и установления равновесной концентрации в крови;

12) способностью быстро редуцировать нарушение ритма сонбодрствования, т.е. уменьшать размах суточных колебаний настроения, нормализовать различные циркадианные ритмы и улучшать сон, не только индуцируя быстрое засыпание и обеспечивая непрерывность и определенную продолжительность сна (уменьшение ранних пробуждений), но и восстанавливая нормальную нейрофизиологическую структуру сна, включая распределение основных его фаз в течение ночи и сокращение латентного периода наступления парадоксальной фазы сна.

В настоящее время в мире синтезировано более 100 антидепрессантов с различными особенностями спектра фармакологического и

клинического действия. Однако по основному психотропному действию новые медикаменты не оказались более эффективными, чем классические препараты или даже уступали им.

Недостаток необходимой объективной сравнительной информации вызвал определенную растерянность у врачей перед обилием предлагаемых на рынке лекарственных средств с тимоаналептическим действием и многообразием показаний к их применению. Здоровый консерватизм заставляет врачей избегать применения новых, мало известных препаратов. Вместе с тем каждый третий пациент с депрессией, что называется "не идет" на терапии и нередко виноват в этом бывает не антидепрессант, а неумение им пользоваться. Специально проведенные исследования показывают, что около 50% случаев неэффективности тимоаналептической терапии связано с ее неадекватным применением.

Наиболее распространенными ошибками, помимо несоблюдения клинических показаний и противопоказаний к препарату, являются проведение шаблонной (без учета индивидуальных особенностей) терапии низкими дозами или, наоборот, частая смена препаратов без соблюдения экспозиции нужной длительности. У многих больных эффект развивается постепенно, не ранее 4-6 недель терапии, а в некоторых случаях, в том числе при применении новых серотонинергических антидепрессантов - не ранее 6-12 недель. Кроме того, у большинства больных при отмене терапии в течение ближайших 6 месяцев развивается рецидив депрессии, который может оказаться резистентным к прежней терапии. Это вызывает необходимость продолжать активную тимоаналептическую терапию еще по крайней мере в течение 4-6 месяцев после редукции основной фазовой симптоматики. Депрессия, как правило, является хроническим рецидивирующим заболеванием (у 70% больных наблюдаются повторные эпизоды). Поэтому основной задачей врача после купирования фазы является проведение длительной профилактической терапии (антидепрессантами - при униполярном течении, нормотимиками - при биполярном течении аффективного психоза), которая в течение 3 лет предотвращает развитие повторного эпизода у 80% больных.

Другой причиной, часто (до 30%) вызывающей рецидивы и способствующей формированию терапевтической резистентности, является несоблюдение больным рекомендуемого режима лечения (самопроизвольная отмена терапии, снижение дозы, пропуски приема таблеток и т.д.). Но и здесь психотерапевтическая поддержка врача (внимательное отношение к проблемам больного, разъяснение причин заболевания, механизмов действия лекарств, возможных последствий проводимой терапии и т.д.) является решающим фактором достижения успеха.

Тем не менее около 30% депрессий остаются резистентными к любой адекватной фармакотерапии, что требует дополнительной

тщательной верификации диагноза и проведения противорезистентных мероприятий. В целом при лечении типичных вариантов эндогенной депрессии последнее (третье) поколение тимоаналептических средств можно рассматривать как препараты второй линии, когда применение классических трициклических антидепрессантов оказалось безрезультатным или вызвало серьезные побочные эффекты. В виде первого курса большинство из новых антидепрессантов лучше применять лишь по особым показаниям, например, при сопутствующей соматической патологии, известной из анамнеза непереносимости препаратов определенной химической структуры, у детей, подростков или лиц старшего возраста, а также при депрессивных состояниях невротического уровня с обсессивно-фобической или ипохондрической симптоматикой (серотонинергические препараты), дистимиях, атипичных депрессиях (ингибиторы МАО), стертых, маскированных или соматизированных вариантах. В случае более тяжелых или особо резистентных эндогенных депрессий при неэффективности лечения мощными трициклическими антидепрессантами с использованием парентерального введения, по-видимому, более целесообразно применение ингибиторов МАО, проведение специальных противорезистентных мероприятий или электросудорожной терапии.

Вместе с тем внушает оптимизм, что поток новых антидепрессантов, активно разрабатываемых фармацевтическими компаниями, в том числе с иными механизмами действия, не иссякает, и они являются сегодня наиболее динамично развивающимся классом психотропных средств. Кроме того, у ряда старых препаратов неожиданно обнаруживаются новые показания. Классическим примером может служить применение трициклических антидепрессантов (кломипрамина и имипрамина) для лечения панических тревожных расстройств и применение ингибиторов МАО при обсессивно-фобических нарушениях (неврозе навязчивых состояний).

В настоящее время усилия ученых в отношении антидепрессантов, по-видимому, должны быть сконцентрированы на разработке более эффективных, избирательных, быстродействующих и безопасных препаратов. Наиболее актуальными клиническими задачами представляются снижение суицидального риска в период проведения терапии, поиск надежных клинико-биологических предикторов эффективности терапии, уточнение сравнительной эффективности и спектров психотропной активности отдельных препаратов, разработка новых дифференцированных показаний, в том числе не относящихся к расстройствам аффективного спектра, и решение различных проблем, связанных с длительным, профилактическим применением антидепрессантов (предотвращение не только ближайших, но и отдаленных рецидивов, профилактика развития быстрой цикличности при биполярном течении аффективного психоза, сокращение числа поздних побочных эффектов, определение оптимальных доз и режима длительной терапии и т.д.).

Предлагаемое руководство имеет целью дать врачу в наиболее общем виде и преимущественно в сравнительном аспекте рекомендации, базирующиеся на современных клинико-биологических знаниях, по применению антидепрессантов по различным показаниям. Клиническая практика, конечно, значительно более разнообразна, чем сухие схемы и научные рекомендации, которые могут быть использованы врачом лишь в качестве самых общих ориентиров. Для практического использования не обязательно знать все приведенные антидепрессанты, достаточно освоить применение 5-6 препаратов разной направленности биохимического и клинического действия, соблюдать общие принципы и последовательность их применения в случае неэффективности. Именно от умения правильно пользоваться ими часто зависит окончательный успех лечения.

Кроме того, не следует забывать, что лечение депрессий в большей степени, чем других заболеваний, требует от врача строго индивидуального подхода, установление хорошего контакта с больным, дифференцированного и своевременного применения психотерапевтических и социо-реабилитационных мероприятий. Без этого комплексного подхода эффект тимоаналептической терапии всегда будет неполным или недостаточно устойчивым.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авербух Е.С. Депрессивные состояния. Л., 1962.
- Авербух Е.С., Ефименко В.Л. Особенности применения антидепрессантов у больных в позднем возрасте с учетом структуры депрессивных синдромов и клиники заболевания у них // Фармакологические основы антидепрессивного эффекта. - Под ред. И.П.Лашина. - Л., 1970. - С. 145-147.
- Аведисова А.С., Гончаров В.Н. Пролонгированный антидепрессант тритико при терапии невротической депрессии // Журн.социальной и клинической психиатрии, 1993, N3. - С. 107-113.
- Авруцкий Г.Я. К вопросу о клиническом прогнозе при периодической шизофрении. - М., 1962, Т.1. - С. 347-358.
- Авруцкий Г.Я. Клинические закономерности действия психотропных средств при лечении шизофрении // Дисс. докт. - М., 1968. - 382 с.
- Авруцкий Г.Я. Некоторые общие закономерности лекарственного патоморфоза шизофрении // Вопросы психофармакологии. - М., 1976. - С. 5-17.
- Авруцкий Г.Я., Вертоградова О.П. Новый советский антидепрессант азафен и его место в лечении депрессий // Новые лекарственные средства (экспресс-информация). - 1973, N 1. - С. 9-20.
- Авруцкий Г.Я., Громова В.В., Зайцев С.Г. Лечение депрессий пиразидолом // Журн. невропатол. и психиатр., 1975, N 5. - С. 734-741.
- Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. - М., 1974. - 471 с.
- Авруцкий Г.Я., Мосолов С.Н., Шаров А.И. Место нового отечественного антидепрессанта бефол в тимоаналептической терапии депрессий // Бефол - новый отечественный антидепрессант. - М., 1990. - С. 149-156.
- Авруцкий Г.Я., Мосолов С.Н., Шаров А.И. Сравнительная эффективность тимоаналептической терапии депрессивных и депрессивно-бредовых состояний при фазнопротекающих психозах // Социальная и клиническая психиатрия. - 1991, N 1. - С. 84-91.
- Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. - М., "Медицина", 1988. - 528 с.

- Авруцкий Г.Я., Недува А.А., Мошевитин С.Ю. и др. Применение ЭСТ в психиатрической практике // МЗ СССР. - Метод. рекомендации. - М., 1989. - 26 с.
- Авруцкий Г.Я., Прохорова И.С., Райский В.А. Роль соматических факторов в клинике и терапии так называемых маскированных депрессий // Журн. невропатол. и психиатр., 1987, N 4. - С. 573-578.
- Айрапетов Р.Г. Направления и основы использования депривации сна при депрессии // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - М., 1987.
- Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. - М., "Медицина", 1973. - 335 с.
- Александровский Ю.А. Состояния психической дезадаптации и их компенсация (пограничные нервно-психические расстройства) - М., "Наука", 1976. - 272 с.
- Александровский Ю.А. Психотропный эффект генотропных препаратов // Тезисы докладов II конгресса "Человек и лекарство". - М., 1995. - 94 с.
- Александровский Ю.А., Кюне Г.Э. Общие принципы терапии психически больных. /Руководство по психиатрии. - М., "Медицина", 1988, Т. 2. - С. 463-476.
- Александровский Ю.А., Незнамов Г.Г., Тарнавский Ю.В. и др. Клинико-фармакологическая характеристика комбинированного применения транквилизаторов и депрессивных средств // Фармакология и токсикология, 1982, N 3. - С. 36-42.
- Андреева Н.И., Машковский М.Д. Фармакологическое исследование нового оригинального антидепрессанта - ниназама // Фармакол. и психол., 1980, N 2. - С. 13-16.
- Андреева Н.И., Машковский М.Д., Головина С.М., Горкин В.З. Новый антидепрессивный препарат тетриндол // Хим.-фарм. журн., 1992, N 3. - С. 17-23.
- Ануфриев А.К. О структуре и динамике приступов при рекуррентной шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр., 1969, N 1. - С. 107-112.
- Баншиков В.М., Короленко У.П., Давыдов И.В. Общая психопатология. - М., 1976 с.
- Беляев В.С. Аффективный эндогенный психоз (клиника, патогенез, систематика). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - М., 1989. - 51 с.
- Бокий И.В., Ланин И.П. Алкогольный абетипентный синдром. - Л., "Медицина", 1976. - 119 с.
- Булаев В.М., Милопольская И.М., Морозова М.А. Применение пленок с тирозином для лечения депрессии // Тезисы II конгресса "Человек и лекарство". - М., 1995. - С. 95-96.
- Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. - М., "Медицина", 1985. - 239 с.
- Вальдман А.В., Козловская М.М., Музыченко А.П. Бефол - новый оригинальный отечественный антидепрессант // Экспресс-информация. Новые лекарственные препараты. - 1988, N 11. - С. 1-11.
- Вейн А.М., Голубев В.Л., Колосова О.А. и др. Антikonвульсанты (карбамазепин, вальпроат натрия, этиопирин) и бензодиазепины (клоназепам и альпразолам) в клинике нервных болезней. / Антikonвульсанты в психиатрической и неврологической практике. Под ред. А.М. Вейна и С.Н. Мосолова. - С.-П., 1994. - С. 266-316.
- Вельтищев Ю.Д. Клинико-патогенетические аспекты пограничных психических расстройств депрессивного спектра (дистимий) // Доклад по поводу апробации диссертации на Ученом совете Московского НИИ психиатрии МЗ МП РФ, январь, 1995.

Вельтишев Д.Ю. Соотношение эндогенных и ситуационных факторов в психопатологической картине и динамике первично развивающихся затяжных депрессивных состояний // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, 1988.- 21 с.

Вельтишев Д.Ю., Краснов В.Н. Особенности терапевтической активности леривона при различных формах депрессии // Тезисы II конгресса "Человек и лекарство", М., 1995.- С. 96-97.

Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессий // Депрессия (психопатология, патогенез).- М., 1980.- С. 9-16.

Вертоградова О.П. Общие принципы терапии и прогноза депрессий // Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза и терапии депрессий.- М., 1985.- С. 5-10.

Вертоградова О.П., Волошин В.М. Анализ структуры депрессивной триады как диагностического и прогностического признака // Журн. невропатол. и психиатр., 1983, №8.- С. 1189-1194.

Виноградов М.В. К вопросу о роли особенностей личности в клинической картине невротической депрессии и ее динамике в процессе психофармакотерапии // Вопросы психофармакологии.- М., 1976.- С. 113-119.

Вовин Р.Я., Аксенова И.О. Затяжные депрессивные состояния.- Л., "Медицина", 1982.- 191 с.

Вовин Р.Я., Аксенова И.О., Кюне Г.Е. Проблема хронизации психозов и преодоление терапевтической резистентности (на модели депрессивных состояний) // Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных / Вовин Р.Я., Кюне Г.Е. (ред.).- М., "Медицина", 1989.- С. 151-181.

Вовин Р.Я., Иванов М.В., Штернберг К.С. Эффективность серотонинергических антидепрессантов флуоксетина и флувоксамина в терапии эндогенных депрессий. Сравнительное исследование // Социальная и клиническая психиатрия.- 1992, Т. 2, № 4.- С. 61-66.

Вовин Р.Я., Фактурович А.Я. Депривация сна как метод лечения эндогенных депрессий // Журн. невропатол. и психиатр., 1985, № 3.- С. 140-159.

Войцех В.Ф. К вопросу о соотношении терапевтической тактики и структуры депрессий // Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза и терапии депрессий.- М., 1985.- С. 17-21.

Волкова Р.П. Исследование терапевтического действия препарата инсидон // Журн. невропатол. и психиатр., 1969, №2.- С. 279-283.

Гамкрелидзе Ш.А. Атипичный эффективный психоз. - Тбилиси, "Сабчота сакартвело", 1980.- 143 с.

Ганнушкин П.Б. Клиника психозов. Их статика, динамика и систематика. - М., Кооперативное издательство "Север", 1933.- 143 с.

Гиляровский В.А. Психиатрия.- М.-Л., Биомедгиз, 1935.- 750 с.

Гриценко А.Н., Ермакова З.П., Журавлев С.В. и др. Фторацизин и его аналоги // Хим.-фарм. журн., 1971, № 6.- С. 18-20.

Громова В.В. Антидепрессанты // Психотропные средства в медицинской практике.- Под ред. Г.Я. Авруцкого.- М., 1971.- С. 153-173.

Громова В.В. К вопросу о резистентности к антидепрессантам // Вопросы психофармакологии.- М., 1976.- С. 95-105.

Гусева О.В. Депрессии, возникающие на поздних этапах приступов шизофрении (по материалам литературы) // Профилактическая и противорецидивная терапия психических заболеваний.- Л., 1986.- С. 145-154.

Гусева О.В. Депрессивные состояния на поздних этапах приступов шизофрении // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- Л., 1989.- 26 с.

Данчев Н. Анализ радиолигандного связывания бетафола синаптическими рецепторами мозга мыши // Материалы информационной конференции по клиническому применению бетафола.- Тбилиси, 1989.- С. 30-31.

Дементьева Н.Ф. Аффект тревоги в клинике психических заболеваний // Методические рекомендации.- М., 1981.- 22 с.

Ежков А.А. Клинико-психофизиологические зависимости при лечении неблагоприятно текущей шизофрении нейролептическими средствами "общего" действия // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М., 1971.- 15 с.

Ерышев О.Ф. Депрессивно-бредовые синдромы при шизофрении и МДП (клинико-психопатологическое и терапевтическое исследование) // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- Л., 1974.- 16 с.

Жариков Н.М., Попова М.С., Станкевич Л.А. К клинике ремиссий ремиттирующей шизофрении // Вестник АМН СССР, 1966, N3.- С.82-89.

Жислин С.Г. Фактор фазности и периодичности в течении психозов при лечении нейролептиками // Журн. невропатол. и психиатр., 1963, N1.- С. 66-71.

Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии.- М., "Медицина", 1965. - 320 с.

Зайцев В.П., Кольцова Т.Н. Применение трициклических антидепрессантов при ишемической болезни сердца // Клин.мед., 1977, N 9.- С. 114-118.

Зайцев С.Г., Прохорова Н.С., Микешина Н.Г., Громова В.В. Симптоматика циркулярной депрессии и предсказание эффективности лечения трициклическими антидепрессантами // Журн. невропатол. и психиатр., 1983, N 8.- С. 1198-1905.

Зальцман Г.И. Психопатологический анализ бредовых приступов периодической шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр., 1967, N1.- С. 93-96.

Звягельский М.А. Клинико-психопатологические особенности и лечение маниакально-депрессивного психоза с континуальным течением // Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М., 1988. - 20 с.

Зелева М.С. Клиника и лечение циркулярной формы шизофрении // Дисс. докт. мед. наук. - М., 1964.

Иванов М.В. Клиника и динамика реактивно спровоцированных эндогенных депрессий при маниакально-депрессивном психозе // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- Л., 1987.- 23 с.

Иванец Н.Н., Алюхина И.П., Небаракова Т.П. и др. Применение тианентина при лечении алкоголизма // Тезисы доклада II конгресса "Человек и лекарство".- М., 1995.- 302 с.

Кажаров М.Х. Диагностическое и прогностическое значение навязчивостей при разных типах депрессий // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М., 1985. - 23 с.

Калинин В.В. Препарат флуоксетин (прозак) - применение в практике психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия, 1994, N 2. - С. 142-149.

Калинин В.В., Максимова М.А. Современные представления о феноменологии, патогенезе и терапии тревожных состояний // Социальная и клиническая психиатрия, 1993, N 3.- С. 128-142.

Калинин В.В., Максимова М.А. Клинико-психопатологические характеристики больных с паническим расстройством и эффективность терапии кломипрамином // Журн. невропатол. и психиатр., 1993, Т. 93, N 6. - С. 46-49.

Кербиков О.В. Острая шизофрения. - М., 1949.

Клишнина О.А., Ковалева Е.С., Бондарь В.В. и др. Комплексное лечение резистентных к терапии эндогенных депрессий с использованием альфа-токоферола: клинико-биологическое исследование // Социальная и клиническая психиатрия, 1992, N 2. - С. 72-78.

Кольцова Т.Н. Применение трициклических антидепрессантов у больных хронической ишемической болезнью сердца // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1981. - 19 с.

Колуцкая Е.В. К проблеме дистимии // Социальная и клиническая психиатрия, 1994, N 4. - С. 13-19.

Концевой В.А. Шизофрения с приступообразно-прогредиентным течением (психопатология и типология приступов) // Журн. невропатол. и психиатр., 1974, Т. 74, N1. - С. 112-118.

Коркина М.В. Дисморфомания в подростковом и юношеском возрасте. - М., "Медицина", 1984.

Корнетов Н.А. Психогенные депрессии // Падательство Томского у-та. - Томск, 1993. - 238 с.

Кошобинский А.П. К клинике резидуальных состояний при малопрогрессирующей шизофрении // Ранняя реабилитация психически больных. - Л., 1984. - с. 125-130.

Краснов В.Н. Болезненная психическая анестезия в структуре депрессий // Журн. невропатол. и психиатр., 1978. - С.1835-1840.

Краснов В.Н. Дифференциально-диагностическое и прогностическое значение деперсонализации в структуре депрессий // Депрессия (психопатология и патогенез). - М., 1980. - С. 33-40.

Краснов В.Н. Клинико-патогенетические закономерности динамики циркулярных депрессий // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук., М., 1987. - 43 с.

Краснов В.Н. Карбамазепин как адьювантное терапевтическое средство при психических расстройствах // Антikonвульсанты в психиатрической и неврологической практике. Под ред. А.М.Вейна и С.Н.Мосолова. - С.-П., 1994. - С. 253-265.

Краснов В.Н., Домашнева И.В., Матвиенко О.А. и др. Применение иммуномодулятора тактивина при терапевтически резистентных аффективных и аффективно-бредовых состояниях // Социальная и клиническая психиатрия, 1992, N 1. - С. 118-119.

Крыжановский Г.Н. (Kryzhanovsky G.N.) The use of psychotropic drugs in somatic diseases: some theoretical aspects // Rational use of psychotropic drugs with special emphasis on tranquilizers in non-psychiatric settings. - Vartanian M.E. et al. (eds), Excerpta Medica, Amsterdam, 1987. - P. 9-11.

Кунча Б.А., Либерман Ю.П. К проблеме вариантов течения циркулярной шизофрении (эпидемиологическое исследование) // Журн. невропатол. и психиатр., 1976, N5. - С.578-586.

Лапин И.П., Оксенкруг Г.Ф. (Lapin I.P., Oxenkруг G.F.) Intensification of the serotonergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect // Lancet, 1969, vol. 1, N 7587. - P. 132-136.

Лапин И.П., Самсонова М.Л. Сравнение фармакокинетической активности и токсичности антидепрессантов ниламида, фенелзина и ипрониазида // Фармакол. и токсикол., 1969, N 5. - С. 526-530.

Левинсон А.Я. Циркулярная шизофрения (клиника, психопатология, распознавание). - Душанбе, "Ирфон", 1968.

Левинсон А.Я. Возникновение циркулярности как проявление патоморфоза шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр., 1976, Т. 12. - С. 843-847.

Мазаева Н.А. Изменения личности при периодической шизофрении // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1969. - 15 с.

Мазаева Н.А., Абрамова Л.И. К проблеме циркулярности при манифестно-протекающей приступообразной шизофрении // Восьмой Всесоюзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов. - Москва, 1988, т. 11. - С. 338-340.

Марьенко Б.С. Терапевтический патоморфоз непрерывно-текущей параноидной шизофрении (клинико-лабораторное исследование) // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Львов, 1975.

Матвеев А.В. Структура и прогностическое значение аффективных расстройств при гипертонической болезни // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1984. - 16 с.

Машковский М.Д., Андреева Н.И. Фармакологические основы антидепрессивной активности нового психотропного препарата пиразидола // Журн. невропатол. и психиатр., 1975, N3. - С.430-435.

Машковский М.Д., Андреева Н.И., Полежаева А.И. Фармакология антидепрессантов. - М., "Медицина", 1983. - 240 с.

Машковский М.Д., Полежаева А.И., Авруцкий Г.Я. и др. Фармакологические свойства и лечебная эффективность нового антидепрессивного препарата - азафена // Журн. невропатол. и психиатр., 1969, N8. - С. 1234-1238.

МКБ-10. - Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. - (Под ред. Ю.Л.Нуллера и С.Ю.Циркина). ВОЗ. - С.-Петербург, "АДНС", 1994. - 303 с.

Мосолов С.Н. Вторичная профилактика фазнопротекающих эндогенных психозов препаратами нормотимического действия. - Метод. рекомендации МЗ РСФ. - М., 1991. - 36 с.

Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина и вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // Журн. невропатол. и психиатр., 1991, N 4. - С. 78-83.

Мосолов С.Н. Клиника и терапия затяжных (стационарных и лабильно-континуальных) форм фазнопротекающих эндогенных психозов (клинико-экспериментальное исследование) // Дисс. ... докт. мед. наук. - С.-П., 1992. - 647 с.

Мосолов С.Н., Калинин В.В. Применение препаратов анафранил и лудиомил в психоневрологической практике. - Метод. рекомендации. - М., 1995. - 25 с.

Мосолов С.Н., Калинин В.В., Костюкова Е.Г. и др. Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина при лечении больных эндогенными депрессиями (Сравнительное изучение сертралина и флуоксетина) // Социальная и клиническая психиатрия, 1994, Т. 4, N 2. - С. 94-99.

Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазнопротекающих эндогенных психозах // Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. - Вейл А.М., Мосолов С.Н. (Ред.). - С.-П., "Медицинское информационное агентство", 1994. - С. 72-128.

Мосолов С.Н., Миссионжик Э.Ю., Шаров А.И. Применение дофаминстимулирующей терапии у резистентных к антидепрессантам больных эндогенными депрессиями // Социальная и клиническая психиатрия, 1993, N 4. - С. 76-82.

Мосолов С.Н., Шаров А.И., Коган А.Д., Рывкин П.В. Сравнительная эффективность мналсана и пиразидола при эндогенных депрессиях // Журн. невропатол. и психиатр., 1990, N 4. - С. 108-114.

Морозов В.М. К клинике и психопатологии депрессивных состояний и инициальной стадии шизофрении // Вопросы социальной и клинической психиатрии.- М., 1969.- С. 81-83.

Морозова В.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика эндогенных психозов, протекающих депрессивными приступами // Журн. невропатол. и психиатр., 1983, N 4.- С. 570-577.

Музыченко А.П. Система экспертной и клинико-экспериментальной оценки действия новых тимоаналептиков // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - М., 1987. - 57 с.

Наджаров Р.А. Основные этапы учения о шизофрении и ее клинических разновидностях // Шизофрения. Клиника и патогенез.- М., 1969.- С. 29-119.

Наджаров Р.А. Формы течения // Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование. Под ред. А.В. Снежневского.- М., "Медицина", 1972. - С. 16-76.

Наджаров Р.А. Шизофрения // Руководство по психиатрии. Под ред. А.В. Снежневского.- М., "Медицина", 1993, Т. 1. - С. 299-333.

Наджаров Р.А., Смулевич А.Б., Кошцовой В.А. и др. К проблеме систематики шизофрении в свете современных клинико-катамнестических, эпидемиологических и клинико-генеалогических данных // Журн. невропатол. и психиатр., 1985, N 1. - С. 66-78.

Надейшвили Г.Б. Клинические и экспериментально-психологические исследования затяжных депрессивных состояний при параноидной шизофрении // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- Тбилиси, 1985.- 25 с.

Невзорова Т.А. Клинические закономерности шизофрении в процессе лечения психотропными препаратами. - М., "Медицина", 1963.- 138 с.

Нисс А.И. Терапевтическая тактика при медленно-прогредиентной шизофрении в зависимости от особенностей ее структуры // Вопросы психофармакотерапии.- М., 1976.- С. 58-72.

Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. - Л., "Медицина", 1981.- 208 с.

Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. - Л., "Медицина", 1988. - 264 с.

Нуллер Ю.Л., Остроумова Н.Н., Бережная В.А. Некоторые общие звенья в патогенезе эндогенной депрессии и хронического алкоголизма // Журн. невропатол. и психиатр., 1981, N 9. - С. 1375-1380.

Обухов С.Г. Патоморфоз реактивных депрессий // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М., 1987.- 23 с.

Ойфе И.А. Злоупотребление алкоголем и эндогенные депрессии // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, М., 1990.- 21 С.

Остроглазов В.Г. Пограничные психопатологические состояния в общемедицинской практике. - Метод. рекомендации, М., 1988.- 69 с.

Павловский С.И. Клинико-патогенетические особенности депрессивных состояний и индивидуальная предикция эффекта антидепрессивной терапии // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.- Л., 1989.- 44 с.

- Панкова О.Ф. Клинические особенности и некоторые возможные механизмы патогенеза неврологических расстройств с вегетативными кризами // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М., 1988.- 27 с.
- Пантелеева Г.П., Беляев Б.С., Раюшкин В.А. и др. Клиническая диагностика, прогноз и лечение эндогенных аффективных психозов.- Метод. рекомендации.- М., 1992.- 37 с.
- Пападопулос Т.Ф. Психопатология и клиника приступов периодической шизофрении // Дисс. докт.- М., 1967.
- Пападопулос Т.Ф. Острые эндогенные психозы.- М., "Медицина", 1975.- 192 с.
- Пападопулос Т.Ф., Шахматова-Павлова И.В. Маниакально-депрессивный психоз // Руководство по психиатрии. Под ред. А.В.Снежневского.- М., "Медицина", 1973.- С. 417-456.
- Прохорова И.С. Некоторые теоретические и практические аспекты применения одномоментной отмены психотропных средств // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М., 1975.- 23 с.
- Пчелина А.Л. Психопатология затяжных эндогенных депрессий // Журн. невропатол. и психиатр., 1979, N 12. - С. 1708-1712.
- Пчелина А.Л. Вопросы клиники затяжных депрессивных и депрессивно-параноидных состояний // Журн. невропатол. и психиатр., 1980, N 9, - С. 1371-1376.
- Гадавичюс Л.Ю. Психофармакологические и экспериментально-психологические приемы в диагностике депрессий // Автореф. дисс... канд. мед. наук.- Л., 1973. - 24 с.
- Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней.- М., "Медицина", 1988.- 256 с.
- Раюшкин В.А. Клинические особенности и течение монополярного депрессивного психоза // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М., 1988.- 21 с.
- Руденко Г.М., Музыченко А.П. Сравнительное изучение антидепрессивной активности пиразидола // Новые психотропные средства.- Львов, 1978.- С. 42-49.
- Руденко Г.М., Музыченко А.П. Результаты клинического изучения препарата мiansан //Терапия депрессивных состояний мiansерином (миансаном).- Белград, "Зорка", 1987.- С. 83-94.
- Румянцева Г.М. Депрессивные циклотимоподобные фазы в рамках приступообразной шизофрении // Дисс. канд.- М., 1971.
- Савенко Ю.С. Скрытые депрессии и их диагностика. - Методические рекомендации.- М., 1978.- 15 с.
- Семичов С.Б. Теоретическая подоплека новейшей американской классификации психических заболеваний // Журн. невропатол. и психиатр. , 1984, N 3. - С. 457-461.
- Семке В.Я. К проблеме систематики пограничных состояний // Журн. невропатол. и психиатр., 1987, N 11. - С. 1673-1679.
- Сергеев Н.И. Динамика и исходы неврозов //Журн. невропатол. и психиатр., 1989, N 11.- С. 57-60.
- Серейский М.Я. Терапия психических заболеваний.- М., Медгиз, 1949.- 295 с.
- Синицын В.Н. Особенности терапии депрессивных состояний у соматических больных // Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза терапии депрессии.- М., 1985.- С. 26-32.
- Синицкий В.Н. Депрессивные состояния.- Киев, 1986. -273 с.
- Случевский Ф.П. Об атипичных формах маниакально-депрессивного психоза // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- Л., 1958.

- Смулевич А.Б. К вопросу о депрессивных состояниях, возникающих в период лечения нейролептическими средствами // Журн. невропатол. и психиатр., 1961, вып. 2.- С. 236-240.
- Смулевич А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния.- М., "Медицина", 1987.- 240 с.
- Смулевич А.Б., Вартамян Ф.Е., Завидовская Г.П., Румянцева Г.М. Некоторые проблемы патоморфоза шизофрении, связанного с применением психотропных средств // Вестник АМН СССР, 1971, N 5.- С. 79-83.
- Смулевич А.Б., Воробьев В.Ю., Завидовская Г.П. Вопросы дифференцированной терапии фазнопротекающих депрессий // Журн. невропатол. и психиатр., 1974, N 6.- С. 912-918.
- Смулевич А.Б., Гиндикин В.Я., Аведисова А.С. и др. Применение психотропных средств в общесоматической сети // Журн. невропатол. и психиатр., 1985, N 4.- С. 594-599.
- Смулевич А.Б., Румянцева Г.М., Завидовская Г.П. и др. Депрессивные фазы в рамках шизофрении (клинико-психопатологические, прогностические, психофармакологические аспекты) // Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии.- Москва-Базель, 1970.- С. 29-40.
- Снежневский А.В. Симптоматология и пазология // Шизофрения. Клиника и патогенез.- М., "Медицина", 1969.- 461 с.
- Снежневский А.В. Общая психопатология (Курс лекций) // Ин-т психиатрии АМН СССР, Новгородское обл. науч. мед.об-во невропатологов и психиатров, Новгородская обл.псих. б-ца.- Валдай, 1970.- 190 с.
- Снежневский А.В. Предисловие // Иллюзии и галлюцинации. М.И.Рыбальский.- Баку, "Маариф", 1983.- С. 3-6.
- Соболев Е.С. К вопросу о терапевтическом патоморфозе "ядерной" шизофрении // Вопросы психофармакотерапии.- М., 1976.- С. 72-81.
- Собчик Л.Н. Затяжные соматогенные депрессии (дистимии) // Автореф. дисс. ... канд.мед.наук.- М., 1970.- 22 с.
- Соколов Д.В., Песин Ж.П., Хлиенко Ж.Н. и др. Синтез и фармакологическая активность цефедрина // Хим.-фарм. журн., 1980, N 11.- С. 40-43.
- Соколова Б.В., Заичкина Т.С., Руденко Г.М. Опыт применения нортриптилина при различных депрессивных состояниях // Журн. невропатол. и психиатр., 1967, N 6.- С. 911-915.
- Соколова Б.В., Лобова Е.К. Опыт применения траусабуна при лечении депрессивных состояний // Журн. невропатол. и психиатр., 1969, N 3.- С. 436-439.
- Сокольчик Е.И. Депрессивные расстройства при сенильно-атрофических заболеваниях мозга (страшечное слабоумие, болезнь Альцгеймера) // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук., 1987.- 23 с.
- Столяров Г.В., Мысько Г.Н. Лечение депрессивных состояний метилметронином (витамином U) // Журн. невропатол. и психиатр., 1981, N 8.- С. 1209-1212.
- Сторожакова Я.А. Психические расстройства пограничного уровня у больных с пролапсом митрального клапана во внебольничной психиатрической практике // Автореф. дисс. ... канд. мед.наук.- М., 1994.- 26 с.
- Суворов А.К. Принципы терапии соматизированных депрессий // Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза и терапии депрессии.- М., 1985.- С. 26-32.

Темков И., Киров К. Клиническая психофармакотерапия. - М., "Медицина", 1971. - 356 с.

Тихомиров С.М. Нейропептиды как антидепрессанты // Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза и терапии депрессий. - М., 1985. - С. 73-75.

Трифонов Б.А., Карлова В.В., Южаков В.Н. и др. Комбинированная терапия сомато-генных депрессивных состояний // Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза терапии депрессий. - М., 1985. - С. 93-98.

Улезко А.В. Структура депрессивных приступов при моно- и биполярном типе течения шизоаффективных психозов // Журн. невропатол. и психиатр., 1971, N 11. - С. 1672-1677.

Урсова Л.Г. Терапевтическая эффективность пиразидола при депрессивных состояниях // Журн. невропатол. и психиатр., 1975, N 6. - С. 906-910.

Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства. - М., "Медицина", 1987. - 304 с.

Фаворина В.Н. О периодической шизофрении с парафреническим синдромом // Журн. невропатол. и психиатр., 1959, N 1. - С. 83-88.

Федорцев В.И., Заварзина А.Н. Клинический опыт применения инказана при депрессивных состояниях различной тяжести // Новые лекарственные средства, 1982, N 8. - С. 18-23.

Фелинская И.Н. Современное учение о реактивных состояниях и узловые вопросы этой проблемы (критический обзор) // Журн. невропатол. и психиатр., 1980, N 11. - С. 1717-1729.

Хвиливицкий Т.Я. Учение о маниакально-депрессивном психозе и клиника его атипичных форм // Дисс. докт. мед. наук. - Л., 1958.

Хвиливицкий Т.Я. Психопатологическая структура депрессивных состояний и требования к фармакологии антидепрессантов // Фармакологические основы антидепрессивного эффекта. - Л., 1970. - С. 115-120.

Цуцупльковская М.Я., Орлова В.А., Михайлова В.А. Об атипичных депрессиях в дебюте эндогенных заболеваний юношеского возраста (клиника и дифференциальная диагностика) // Журн. невропатол. и психиатр., 1982, N 11. - С. 100-107.

Шайдукова Л.К. Нервно-психические расстройства у больных алкоголизмом в период длительных ремиссий // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1988. - 18 с.

Шаманина В.М. Об основных закономерностях в развитии и течении циркулярной шизофрении // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - М., 1968. - 20 с.

Шаманина В.М., Ромель Т.Э., Концевой В.А., Акопова И.Л. Затяжные депрессии при эндогенных психозах // Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. - Москва-Базель, 1970. - С. 59-74.

Шостакович Б.В., Свириновский Я.Е., Собчик Л.Н. Клинико-психологические особенности легких форм реактивных состояний // Журн. невропатол. и психиатр., 1985, N 4. - С. 579-584.

Шмаонова Л.М., Либерман Ю.И. О некоторых особенностях течения приступообразной шизофрении (по данным эпидемиологического изучения) // Журн. невропатол. и психиатр., 1979, вып. 79, N 6. - С. 770-780.

Штернберг Э.Я. Современные вопросы клиники и лечения депрессивных состояний // Клиническая медицина, 1969, T. 47, N 9. - С. 20-25.

- Штериберг Э.Я. Геронтологическая психиатрия. - М., "Медицина", 1977.- 216 с.
- Щелкунов Е.Л. О значении центрального холинолитического компонента действия для антидепрессивного эффекта // Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. - Л., 1966. - С. 81-94.
- Шульга А.И., Сонник Г.Т. Лечение больных депрессией различного генеза с учетом циркадных ритмов // Первый съезд психиатров социалистических стран. - М., 1987.- С. 149-151.
- Элтин Г.М., Крылов Е.Н. Клиника и терапия алкогольных заболеваний. - М., 1994, ч.1.- 230 с., т. 2.-171 с.
- Яхно Н.Н. Применение противосудорожных препаратов для лечения хронических неврогенных болевых синдромов // Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике - под ред. А.М.Вейна и С.Н.Мосолюва.- СПб., 1994.- С. 317-325.
- Ackenheil M. The mechanism of action of antidepressants revised // *J.Neural.Transm.*-1990.- Vol.32. - P. 29-37.
- Aberg-Wistedt A. The antidepressant effects of 5-HT uptake inhibitors // *Brit.J.Psychiat.*-1989.- Vol. 155. - P. 32-40.
- Adam K., Oswald I. Effects of repeated Ritanserin on middle-aged poor sleepers // *Psychopharmacology.*- 1989.- Vol. 99. P. 219-221.
- Agnoli A., Ruggieri S., Cerone G. et al. The dopamine hypothesis of depression: Results of treatment with dopaminergic drugs // *Symposium Medica Hoechst.*- S.Garattini (Ed.), Stuttgart, Schattauer Verlag, 1978 - P. 447-458.
- Akiskal H.S. A proposed clinical approach to chronic and "resistant" depressions: Evaluation and treatment // *J.clin.Psychiat.*- 1985.- Vol. 46.- P. 32-36.
- Akiskal H.S., Cassano G.B. The impact of therapeutic advances in widening the nosologic boundaries of affective disorders: Clinical and research implications // *Pharmacopsychiatry.*- 1983.- Vol.16, N 9. - P. 111-118.
- Akiskal H.S., Dong King, Rosenthal T.L. et al. Chronic depressions // *J.affect. Dis.*-1981.- N 3.- P. 183-192.
- Akiskal H.S., Hirschfeld R.M.A., Yerevanian B.I. The relationship of personality to affective disorders: A critical review // *Arch.gen.Psychiat.*- 1983.- Vol. 40.- P. 801-810.
- Akiskal H.S., Rosenthal T.L., Haykal R.F. et al. Characterological depressions: Clinical and sleep EEG findings separating "subaffective dysthymias" from "character spectrum disorders" // *Arch.gen.Psychiat.* - 1980. - Vol. 37.- P. 777-783.
- Alcohol and health, 8th special report to US Congress. - US Dept. of Health and Human Services, Alexandria, Virginia, 1993.- 370 p.
- Alfieri S., Sigal M., Landau M. Primary fibromyalgia syndrome - a variant of depressive disorder? // *Psychother.Psychosom.*- 1989.- Vol. 51, N 3.- P. 156-161.
- Allsopp L., Cooper G., Poole P. Clomipramine and Diazepam in the treatment of agoraphobia and social phobia in general practice // *Curr.Med.res.Opin.*- 1984.- Vol. 9, N 1.- P. 64-70.
- Almay B.G.L., Hagendal J., Von Knorring L., Orelund L. 5-HIAA and HVA in CSF in patients with idiopathic pain disorders // *Biol.Psychiat.*- 1987.- Vol. 22.- P. 403-412.
- Altamura A.C., Bareggi S.R., Cornaggia C.M. et al. Long-term treatment with Mianserin: A clinical study with plasma levels // *Typical and atypical antidepressants.* - Costa E., Racagni G. (Eds). - N.Y., Raven Press, 1982.- P. 357-361.

- Altamura A.C., Percudani M. The use of antidepressants for long term treatment of recurrent depression: Rational, current methodologies, and future directions // *J.clin.Psychiat.* 1993. - Vol. 54, N 8 (Suppl.).- P. 29-38.
- Amsterdam J.D., Berwisch N. Treatment of refractory depression with a combined Reserpine and tricyclic antidepressant therapy // *N.Y. clin. Psychopharmacol.* 1987.- N 7.- P. 238-242.
- Amsterdam J.D., Berwisch N.J. High dose Tranylecypromine therapy for refractory depression // *Pharmacopsychiatry.* 1989.- Vol. 22.- P. 21-25.
- Amsterdam J.D., Dunner D., Fabre L. et al. Double blind placebo controlled fixed dose trial of Minaprine in patients with major depression // *Pharmacopsychiatry.* 1989.- Vol. 22, N 4.- P. 257-264.
- Ananth J. Clinical prediction of antidepressant response // *Int.Pharmacopsychiatry.* 1978. - Vol.13, N 1. - P.69-93.
- Ananth J., Pecknold J., Van der Steen N. et al. Double-Blind comparative study of Clomipramine and Amitriptyline in obsessive neurosis // *Neuropsychopharmacology.* 1981.- N 5.- P. 257-264.
- Andersen G., Vestergaard K., Riis Y.O. Citalopram for post-stroke pathological crying // *Lancet.* 1993.- Vol. 342, N 8875.- P. 837-839.
- Andreasen N. Thought, language and communication disorders: II. Diagnostic significance // *Arch. gen. Psychiat.* 1979.- Vol. 36.- P. 1325-1330.
- Angelidis K. Les psychoses combiees. These, Athenes, 1953.
- Angst J. Zur Prognose antidepressiver Behandlungen // *Anglo-Germ. Med. Rev.* 1965.- N 2.- P. 733-751.
- Angst J. Zur Atiologie und Nosologie depressiver Psychosen: Eine genetische, soziologische und klinische Studie.- Springer, Berlin, 1966.
- Angst J. The course of affective disorders: II. Typology of bipolar manic-depressive illness // *Arch.Psychiat.Nervenkr.* 1978.- Bd. 226.- S. 65-73.
- Angst J. Switch from depression to mania: A record study over decades between 1920 and 1982 // *Psychopathology.* - 1985.- Vol. 18.- P. 140-154.
- Angst J. The course of affective disorders // *Psychopathology.* 1986.- Vol. 19, N 2 (Suppl.).- P. 47-52.
- Angst J., Dobler-Mikola A. The Zurich study: A continuum from depression to anxiety disorders? // *Eur. Arch. Psychiat. Neurol. Sci.* 1985.- Vol. 235, N 3.- P.179-186.
- Angst J., Johnson F.N. Moclobemide in special sub-groups of depression // *Rev.contemp.Pharmacother.* 1994.- N 5.- P. 45-55.
- Angst J., Merikangas K., Scheidegger P., Wicki W. Recurrent brief depression: A new subtype of affective disorder // *J.affect.Disord.* 1990.- N 19.- P. 87-898.
- Angst J., Scheidegger P., Stahl M. Efficacy of Moclobemide in different patient groups // *Clin.Neuropharmacol.* 1993.- Vol. 16, Suppl. 2.- P. 55-62.
- Angst J., Wicki W. The epidemiology of frequent and less frequent panic attacks // *Psychopharmacology of panic.* - Montgomery S.A. (Ed.). - Oxford University Press, Oxford, N.Y., Tokio, 1993.- P. -24.
- Ansseau M., von Freneckell R., Mertens C. et al. Controlled comparison of two doses of Milacepran (F2207) and Amitriptyline in major depressive inpatients // *Psychopharmacol.* 1989.- Vol. 98.- P. 163-168.

- Arnold O.H., Kryspin-Exner K. Zur frage der Beeinflussung des verlaufes des manisch-depressiven Krankheitsgeschehens durch Antidepressiva // *Wien.Med.Wochenschr.*- 1965.- Bd. 115.- S. 9290934.
- Aronson T.A., Shukla S., Mirschowitz J. Clonazepam treatment of five lithium-refractory patients with bipolar disorder // *Amer. J. Psychiat.*- 1989.- Vol. 146.- P. 77-80.
- Asberg M. Treatment of depression with tricyclic drugs // *Pharmacopsychiatry.*- 1976.- Vol. 9, N 1.- P.28-26.
- Asberg M., Cronholm B., Sjogvist F. et al. Relationship between plasma level and therapeutic effect of Nortriptyline // *BMJ*, 1971.- N 3.- P. 331-334.
- Asberg M., Thoren P., Bertilsson J. Clomipramine treatment of obsessive disorder: Biochemical and clinical aspects // *Psychopharmacol. Bull.*- 1982.- Vol. 18, N 1.- P. 13-21.
- Ayd J. Psychostimulant therapy for depressed medically ill patients // *Psychiatric Annals.*- 1985.- N 7.- P. 462-465.
- Baastrup P.C., Schou M. Lithium as a prophylactic agent. Its effects against recurrent depressions and manic-depressive psychosis // *Arch.gen.Psychiat.*- 1967.- Vol. 16. - P. 162-172.
- Bakish D., Lapierre Y.D., Weinstein R. et al. Ritanserin, Imipramine and placebo in the treatment of dysthymic disorder // *J.clin.Psychopharmacol.*- 1993.- Vol. 6, N 13.- P. 409-415.
- Bakish D., Saxena B.M., Bowen R., D'Souza J. Reversible monoamine oxidase inhibitors in panic disorder // *Clin.Neuropharmacology.*- 1993.- Vol. 16, Suppl. 2.- P. 77-82.
- Baldessarini R.J. Treatment of depression by altering monoamine metabolism: Precursors and metabolic inhibitors // *Psychopharmacol.Bull.*- 1984.- Vol.20.- P. 224-239.
- Baldessarini R.J. Neuropharmacology of S-adenosyl-L-methionine // *Amer. J. Med.*- 1987.- Vol. 83.- P. 95-103.
- Baldessarini R.J., Tohen M. Is there a long-term protective effect of mood-altering agents in unipolar depressive disorder? // *Psychopharmacology: Current trends.* - Casey D.E. et al (Eds).- Berlin, Springer-Verlag, 1988.- P. 130-139.
- Ballenger J.C., Burrows G.D., DuPont R.L. et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial, I // *Arch.gen.Psychiat.*- 1988.- Vol. 45.- P. 413-422.
- Baraldi M., Poggioli R., Santi M. et al. Antidepressants and opiate interactions: Pharmacological and biochemical evidences // *Pharmacol. Res. Commun.*- 1983.- Vol. 15.- P. 843-857.
- Barnes T.R.E. Differentiation between negative symptoms, depression and parkinsonism // *Understanding and treating negative symptoms / J.M.Kane (Ed.). - Gardiner-Caldwell Communications Ltd.*, 1994.- P. 10-15.
- Barnes T.R.E., Curson D.A., Liddle P.F., Patel M. The nature and prevalence of depression in chronic schizophrenic inpatients // *Brit.J.Psychiat.*- 1989.- Vol.154.- P. 486-491.
- Barsky A.J. Hypochondriasis and obsessive compulsive disorder // *Psychiat. clin. North Amer.*- 1992.- Vol. 15, N 4.- P. 791-801.
- Bartels S.J., Drake R.E. Depressive symptoms in schizophrenia: Comprehensive differential diagnosis // *Compr.Psychiat.*- 1988.- Vol. 29.- P. 467-471.
- Battegay R., Gehring A. Vergleichende Untersuchung an Scizophrenen der praneuroleptischen und der postneuroleptischen Ara // *Pharmakopsychiat.*- 1968.- Bd 1, N 2.- S. 107-123.

- Baumann P., Bertschy G. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants with other psychotropic drugs // *Nord. Psykiatr. Tidskr.*- 1993. - Vol.47, Suppl. 1, N 30. - P. 13-19.
- Beard G. Neurasthenia or nervous exhaustion // *Boston Med.Surg.*- 1869.- N 3.- P. 217-220.
- Beaumont G. Clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder // *J. Int. Med. Res.*- 1973.- Vol. 1.- N 1 (Suppl.). - P.423-424.
- Beaumont G. A large open multicenter trial of Clomipramine in the management of phobic disorders // *J. Int. Med. Res.*- 1977.- N 5 (Suppl.). - P. 116-123.
- Beaumont G. A large multicenter general practitioner study of Clomipramine in the treatment of agoraphobia and social phobias // *Pharmacent.Med.*, 1980.- N 1.- P. 85-105.
- Bech P. Acute therapy of depression // *J. clin. Psychiat.*- 1993.- Vol. 54, Suppl., N 8.- P. 19-28.
- Bech P., Rafaelsen O.J. The use of rating scales exemplified by a comparison of the Hamilton and the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale // *Acta psychiat.scand.*- 1975. - Vol. 51.- P. 161-170.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression // *Arch.gen.Psychiat.*- 1961.- N 4.- P. 561-571.
- Becker M.H., Rosenstock I.M. Compliance with medical advice // *Health care and behaviour* // A.Stepto, A.Mathews (eds.), Academic Press, N.Y., 1984. - P. 175-203.
- Becker R.E. Depression in schizophrenia // *Hosp. commun. Psychiat.*- 1988.- Vol. 39.- P. 269-275.
- Beckmann H. Biochemische Grundlagen der endogenen Depression // *Nervenarzt.*- 1978.- Bd. 49.- S. 557-568.
- Beckmann H., Goodwin F.R. Antidepressant response to tricyclics and urinary MHPG in unipolar patients // *Arch.gen. Psychiat.*- 1975.- Vol. 32.- P. 17-21.
- Beigel A., Murphy D.L. Unipolar and bipolar affective illness: Differences in clinical characteristics accompanying depression // *Arch.gen.Psychiat.*- 1971.- Vol. 24.- P. 215-220.
- Bergegeay R., Le Rouz J.L. Interet d'associer le Sulpirid a la Clomipramine dans certains etats depressifs // *Sem.Hop.Paris.*- 1975.- Vol. 51, N 3.- P. 209-210.
- Berger P., Amering M., Dantendorfer K. et al. Moclobemide in panic disorders - an open dose finding study. - Poster presented at IV Congress of ECNP, Monte Carlo, Monaco, Oct. 6-9, 1991.
- Berlanga C., Ortega H.A., Ontiveros M. et al. Efficacy of S-adenosylmethionine in speeding the onset of action of Imipramine // *Psychiat.Res.* - 1992. - Vol.44. - P.257-262.
- Bielski R.J., Friedel R.O. Prediction of tricyclic antidepressant response // *Arch. gen. Psychiat.*- 1976.- Vol. 33.- P. 1479-1489.
- Black D.W., Bell S., Hulbert J., Nasrallah A. The importance of axis II in patients with major depression: A controlled study // *J. Affect. Dis.*- 1988.- Vol. 14, N 2.- P. 15-122.
- Blacker C.V.R., Clare A.W. The prevalence and treatment of depression in general practice // *Psychopharmacology.*- 1988.- Vol. 95.- P. 14-17.
- Blacker R., Shanks N.J., Chapman N. et al. The drug treatment of depression in general practice: A comparison of nocte administration of Trasdolone with Mianserine, Dothiepine and Amitriptyline // *Psychopharmacology.* - 1988.- Vol. 95 (Suppl).- P. 18-24.
- Blazer D.G. Depression in later life.- Mosby, Year book; St. Louis, 1993.

Bleuler E. Lehrbuch der psychiatrie, III. - Aufgabe; Berline, 1920.

Bleuler M. The schizophrenic disorders: Long-term patient and family studies. - New Haven; Conn., Yale University Press, 1978.

Block R.G., Dooncief A.S., Buchnerg A.S. et al. Denmark: The clinical effect of Isoniazid and Ipsoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis // *Ann.intern.Med.*- 1954.- Vol. 40.- P. 881-900.

Blumer D., Heilbronn M. Chronic pain as a variant of depressive disease: A paineprone disorder // *J.nerv.ment.Dis.*- 1982.- N 170.- P. 381-406.

Bohman T., Myren J., Flaten O., Schruppf F. The effect of Trimipramine, Cimetidine and Atropine on gastric secretion // *Scand. J. Gastroenterol.*- 1980.- N 15 (Suppl.).- P. 53-56.

Bolden-Watson C., Richelson E. Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes // *Life Sciences.* - 1993.- Vol. 53.- P. 1023-1029.

Bonhoefer K. Problem der phasischen Psychosen. - Stuttgart, 1910 (1961).

Bonica J. J. The management of pain.- 2-nd edition, Vol. 1.- Lea and Febiger; Philadelphia, London, 1990.- 958 p.

Bottiglieri T., Hyland K., Reynolds E.H. The clinical potential of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in neurological disorders // *Drugs.* - 1994. - Vol.48, n 2. - P.137-152.

Bouckoms A., Mangini L. Pergolide: An antidepressant adjustment for mood disorders? // *Psychopharmacol. Bull.* - 1993.- Vol. 29.- P. 207-211.

Bowden C.L. Psychopharmacological treatment of panic disorder // *Bull. Menninger Clinic.*- 1992.- Vol. 56, N 2.- P. 29-41.

Brockington T.F., Altman E., Hillier V. et al. The clinical picture of bipolar affective disorder in its depressed phase // *Brit. J. Psychiat.*- 1982.- Vol. 141.- P. 558-562.

Brosen K. Isozyme specific drug oxidation: Genetic polymorphism and drug-drug interaction // *Nord.J.Psychiat.*- 1993.- Vol. 47 (Suppl.).- P. 21-26.

Brown W.A., Haier R.J., Qualls B.C. Dexamethasone supression test indentifies subtypes of depression which respond to different antidepressants // *Lancet.*- 1980.- Vol. 1.- P. 928-929.

Bukberg J., Penman D., Holland J.C. Depression in hospitalized cancer patients // *Psychosom.Med.*- 1984.- Vol.46.- P. 199-212.

Burger-Prinz H. Problem der phasischen Psychosen // *Problem der phasischen Psychosen.*-H. Burger-Prinz (ed.). - Enke; Stuttgart, 1961.

Burrows G., Judd F. Practical management of chronic pain // *Clinical management of chronic pain and the role of Miaserin.*- Villefranche-sur-Mer, France, 1992.- P. 16-17.

Burrows G., McIntyre J., Judd F. et al. Clinical effects of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depressive illness // *Int. clin. Psychiat.*- 1988.- Vol. 49 (Suppl.), N 1.- P. 18-22.

Byerley W.F., Judd L.L., Reimherr F.W., Grosser B.I. 5-hydroxytryptophan: A review of its antidepressant efficacy and adverse effects // *J.clin.Psychopharmacol.*- 1987.- Vol.7.- P. 127-137.

Caloway S., Dolan R., Fonagy P. et al. Endocrine changes and clinical profiles on depression: II. The thyrotropin-releasing hormone test // *Psychol. med.*- 1984.- Vol. 14.- P. 759-765.

Cantoni G.L., Mudd S.H., Andreoli V. Affective disorders and S-adenosylmethionine: A new hypothesis // *Trends in Neurosci.*- 1989. - N 12. - P. 319-324.

- Carney R.M., Rich M.W., Freedland K.E. et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease // *Psychosom. Med.* 1988. Vol. 50. P. 627-633.
- Carr V.J. Recovery from schizophrēnia: A review of patterns of psychosis // *Schizophr. Bull.* 1983. Vol. 9, N 1. P. 95-121.
- Carrasso R.L. Clomipramine and Amitriptyline in the treatment of severe pain // *Int. J. Neurosci.* 1976. N 9. P. 191-194.
- Carroll B.J. The dexamethasone suppression test for melancholia // *Brit. J. Psychiat.* 1982. Vol. 140. P. 292-304.
- Carroll B.J., Feinberg M., Smouse P.E. et al. The Carroll Rating Scale for depression // *Brit. J. Psychiat.* 1981. Vol. 138. P. 194-200.
- Cassano G.B., Musetti L., Perugi G. et al. A proposed new approach to the clinical subclassification of depressive illness // *Pharmacopsychiat.* 1983. Vol. 21. P. 19-23.
- Cassano G., Perugi G., Melair D. Panic disorder: Review of the empirical and rational basis of pharmacological treatment // *Pharmacopsychiatry.* 1988. Vol. 21, N 4. P. 157-165.
- Charney D.S., Woods S.W., Goodman W.K. et al. Drug treatment of panic disorder: The comparative efficacy of Imipramine, Alprazolam and Trazodone // *J. clin. Psychiat.* 1986. Vol. 47. P. 580-586.
- Chazot G., Claustrat B., Brun J., Olivier M. Rapid antidepressant activity of deslygammaendorphin: Correlation with urinary melatonin // *Biol. Psychiat.* 1985. Vol. 20. P. 1026-1030.
- Chouinard G., Annable L., Bradwein J. et al. An early phase II clinical trial with follow-up of Tomoxetine in the treatment of newly admitted depressed patients // *Psychopharmacol. Bull.* 1985. Vol. 21, N 1. P. 73-76.
- Chouinard G., Goodman W., Greist J. et al. Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, Sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder // *Psychopharmacol. Bull.* 1990. Vol. 26. P. 279-284.
- Chouinard G., Jones B., Remington G. et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of Risperidone and Haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients // *J. clin. Psychopharmacol.* 1993. N 13. P. 25-40.
- Chouinard G., Young S.M., Hannibal L.E. et al. Tryptophan nicotinamide combination with depression // *Lancet.* 0 1977. Vol. 1. P. 249.
- Ciampi L. Catamnestic long-term studies on the course of life of schizophrenics // *Schizophrenia Bull.* 1980. N 6. P. 606-618.
- Ciraulo D.A., Anderson L.M., Chapron D.J. et al. Imipramine disposition in alcoholics // *J. clin. Psychopharmacol.* 1982. Vol. 2, N 1. P. 2-7.
- Ciraulo D.A., Jaffe J.H. Tricyclic antidepressants in the treatment of depression associated with alcoholism // *J. clin. Psychopharmacol.* 1981. N 1. P. 146-150.
- Ciraulo D.A., Shader R.I., Greenblatt D.J. Drug interactions in psychopharmacology // *Manual of Psychiatric Therapeutic.* R. I. Shader. (Ed.). Little Brown and Comp. (Inc). Washington, D.C., 1994. P. 143-158.
- Claghorn J.L., Feighner J.P. A double-blind comparison of Paroxetine with Imipramine in the long-term treatment of depression // *J. clin. Psychopharmacol.* 1993. Vol. 6, N 2 (Suppl.). P. 23-27.
- Clark L.A., Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications // *J. abnorm. Psychol.* 1991. Vol. 100. P. 316-336.

Claus A., Bollen J., De Cuyper H. et al. Risperidone versus Haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: A multicenter double-blind comparative study // *Acta psychiat.scand.*- 1992.- Vol.85.- P. 295-305.

Clerc G.E., Ruimy P., Verdeau-Pailles J. A double-blind comparison of Venlafaxine and Fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia // *Inter.clin.Psychopharmacol.*- 1994.- N 9.- P. 139-143.

Cohen B.M., Zubenko G.S. Captopril in the treatment of recurrent major depression // *J.clin.Psychopharmacol.* - 1988.- Vol. 8.- P. 143-144.

Cole J.O., Branconnier R., Solomon M. et al. Tricyclic use in the cognitively impaired elderly // *J.clin.Psychiat.*- 1983.- Vol. 44.- P. 14-19.

Cole J., Friedman L., Gold R. et al. Bupropion HCl in the treatment of Fluoxetine non-responders // 1992, 31st annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit Program.

Conrad K. Die beginnende schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns. - Thieme; Stuttgart, 1958

Conti L., Bonollo L., Martini A. et al. Double-blind comparative study of the therapeutic activity and safety of Caroxazone (F16654) and placebo in depressed patients // *Curr. Ther. Res.*- 1980.- Vol. 27.- P. 458-473.

Conti M., Toschi D., Mazzella P. et al. Befuraline: A multicentre controlled study on major depression // *Curr. Ther. Res.*- 1988.- Vol. 44.- P. 434-447.

Copeland J.R.M. Range of mental illness in the community // *Brit. J. Psychiat.*- 1987.- Vol. 150.- P. 815-823.

Copleud E., Depue R.A. The diagnostic ambiguity of postpsychotic depression // *Schizophrenia Bull.*- 1978.- N 4.- P. 477-480.

Coppen A. The biochemistry of affective disorders // *Brit.J.Psychiat.*- 1967.- Vol. 113.- P. 237-264.

Coppen A., Millin P. Plasma level of antidepressants and their therapeutic effect // *New advances in the diagnosis and treatment of depressive illness.*- J. Medlewiez (ed.).- *Excerpta med.*- 1980.- P. 108-111.

Coquoz D., Porchet H.C., Dayer P. Effet analgesique central d'antidepressants a mode d'action distinct: Desipramine, Fluvoxamine et Moclobemide // *Schweiz.Med.Wschr.*- 1991.- N 121.- S. 1843-1845.

Cording-Tommel C., Zerssen D.V. Mianserine and Maprotiline as compared to Amitriptyline in severe endogenous depressions // *Pharmacopsychiatry.*- 1982.- Vol. 15.- P. 147-204.

Cornelius J., Soloff P., Perel R. et al. Fluoxetine trial of borderline personality disorder // *Psychopharmacol. Bull.*- 1990.- Vol. 26, N 1.- P. 151-154.

Cornu F. Chronifizierung Schizophrener durch neuroleptika? // *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*- 1980.- Vol. 126, N 2.- P. 269-273.

Coryell W., Endicott J., Andreasen N., Keller M. Bipolar I, bipolar II and nonbipolar major depression among the relatives of affectively ill probands // *Amer. J. Psychiat.*- 1985.- Vol. 142.- P. 817-821.

Coryell W., Endicott J., Andreasen N.C. et al. Depression and panic attacks: The significance of overlap as reflected in follow-up and family study data // *Amer. J. Psychiat.*- 1988.- Vol.145, N 3. - P.293-300.

Coryell W., Lavori P., Endicott J. et al. Outcome in schizoaffective psychotic and nonpsychotic depression. Course during a six to 24-month follow-up // *Arch. gen. Psychiat.*- 1984.- Vol. 41.- P. 787-791.

Costa-e-Silva J.-A. Facing depression. Editorial // *WPA Teaching Bulletin on Depression*, 1993.- Vol. 1, N 1.- P. 1

Cottureau M.-J. Approche de l'alcoolisme au travers de la depression // *Donnees recentes sur alcoolisme* // J.Ades (Ed.).- Editions J.-P. Gourreau; Chateau du Loir, 1989.- P. 81-89.

Cowdry R.W., Goodwin F.K. Dementia and bipolar illness: Diagnosis and response to Lithium // *Amer.J.Psychiat.*- 1981.- Vol. 138.- P. 1118-1119.

Cowen P.J. Serotonin receptor subtypes: Implications for psychopharmacology // *Brit. J. Psychiat.*- 1991.- Vol. 159.- P. 7-14.

Cowen P.J., Parry-Billings M., Mewsholme E.A. Decreased plasma tryptophan levels in major depression // *J. affect. Dis.*- 1989.- Vol. 16.- P. 27-31.

Crane G.E. The Psychiatric side effects of Iproniazid //

Amer. J. Psychiat.- 1956.- Vol. 112.- P. 494-501.

Crewe H.K., Lennard M.S., Tucker G.T. et al. The effect of selective serotonin reuptake on cytochrome P450 II D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes // *Brit.J.clin.Pharmacol.*- 1992.- Vol. 34.- P. 262-265.

Crone P. Antidepressants and the elderly // *Current approaches risk benefits of antidepressants*- S. W. Parker (Ed.).- Duphar medical relations, Southampton, 1988.- P. 25-32.

Crow T.J. Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? // *BMJ*- 1980.- Vol. 280.- P. 66-68.

Csernansky J.G. Treatment of negative symptoms with novel antipsychotic drugs // *Understanding and treating negative symptoms* / J. M. Kane (Ed.).- Gardiner-Caldwell Communications, 1994.- P.16-21.

Csernansky J.G., Riney S.J., Lombroso L. et al. Double-blind comparison of Alprazolam, Diazepam and placebo for the treatment of negative schizophrenic symptoms // *Arch.gen.Psychiat.*- 1988.- Vol. 45.- P. 655-659.

Da Costa J.M. On irritable heart: A clinical study of a functional cardiac disorder and its consequences // *Amer. J. med. Sci.*- 1871.- Vol. 71, N.- P. 17-52.

Dahl C.B., Gotestam K.G. An open field study of antidepressant drugs // *Pharmacol. Toxicol.*- 1989.- Vol. 64.- P. 302-307.

Davies A.D.M., Davies C., Delpo P.C. Depression and anxiety in patients undergoing diagnostic investigations for head and neck cancers // *Brit. J. Psychiat.*- 1986.- Vol. 149.- P. 491-493.

Deicken R.F. Captopril treatment of depression // *Biol.Psychiat.*- 1986.- Vol.21.- P.1425-1428.

De Lahaye C., Dhont P. Etude clinique d'Humoryl dans le traitement des etats depressive. Synthese de 628 observations // *Gazette Medicale.*- 1986.- N 26 (Supl.).

Delaunay J., Meynard J., Elie J.C. La Medifoxamine 50, un antidepresseur sans effets atropiniques // *Ann. med. Psychol.*- 1982.- Vol.140.- P.148-156.

Delay J., Deniker P. *Methodes chimiotherapeutiques en Psychiatrie.*- Masson, Paris, 1961.- 496 p.

Delay J., Pichot P., Lemperiere T., Piret J. Etude clinique des effets therapeutiques du G 34586 // *IV Weltkongr. Psychiat.*, Madrid, 1966.

- Delgado P.L., Price L.H., Charney D.S. Efficacy of Fluvoxamine in treatment refractory depression // *J.affect.Disord.*- 1988.- Vol. 15.- P. 55-60.
- Delini-Stula A. Progress in the psychopharmacology of antidepressants: Selective uptake and MAO inhibitors // *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir., Psychiat.*- 1986.- Vol. 37, N 5.- P. 121-132.
- Den Boer J., Westenberg H., Kamerbeek W. et al. Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders // *Int. clin. Psychiat.*- 1987.- Vol. 2, N 2.- P. 21-32.
- Den Boer T., Nefkens F., Van Helvoirt A. The antagonist Org 3770 enhances serotonin transmission in vivo // *Eur. J. Pharmacology.*- 1994.- Vol. 253.- P. 5-6.
- Depression guideline panel. Depression in primary care: Diagnosis and detection. Clinical practice guideline. - Rockville, U.S. Dpt. of Health Care.- 1993.- Vol. 1.- 125 p.
- Des Lauriers A., Chevalier J.F., Carreau G. Etude clinique de la Quinupramine dans le traitement des états dépressifs // *Ann. Med. Psychol.*- 1982.- Vol. 140.- P. 262-276.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-IV-TM, Fourth edition, American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994.- 886 p.
- Dilsaver S.C., Coffman J.A. Cholinergic hypothesis of depression: A reappraisal // *J. clin. Psychopharmacol.* - 1989.- N 9.- P. 173-179.
- Dilsaver S.C., Greden J.F. Antidepressant withdrawal phenomena // *Biol. Psychiatry.*- 1984.- Vol. 261.- P. 2229-2235.
- Dingemans J. An update of recent moclobemide interaction data // *Inter. clin. Psychopharmacol.*- 1993.- N 7.- P. 167-180.
- Dollfus S., Petit M. La fenfluramine en psychiatrie de l'enfant et de l'adulte: Actualité et perspectives // *Synapse.*- 1988. - Vol. 43.- P. 66-72.
- Doogan D.P., Caillard V. Sertraline in the prevention of relapse in major depression // *Psychopharmacology.* - 1988.- Vol. 96 (Suppl.)- P. 271.
- Dubovsky S.L. Beyond the serotonin reuptake inhibitors: Rationales for development of new serotonergic agents // *J. clin. Psychiat.*- 1994.- Vol. 55, N 2 (Suppl.)- P. 34-44.
- Dunbar G.C. A comparison of Paroxetine, Imipramine and placebo in depressed outpatients // *Brit. J. Psychiat.*- 1991.- Vol. 159. - P.394-398.
- Dunbar G.C., Fuell D.L. The anti-anxiety and anti-agitation effects of Paroxetine in depressed patients // *Int.clin. Psychopharmacol.*- 1992.- Vol. 6, N 4.- P. 81-90.
- Dunlop S., Dornseif B., Wernicke J. et al. Pattern analysis shows beneficial effects of Fluoxetine treatment in mild depression // *Psychopharmacol. Bull.*- 1990.- Vol. 26, N 2.- P. 173-180.
- Dunner D.L., Dunfar G.C. Managing the patient with depression and anxiety // *Eur. Psychiatry.*- 1993.- N 8 (Suppl.)- P. 9-12.
- Dunner D.L., Gershon E.S., Goodwin F.R. Heritable factors in the severity of affective illness // *Biol.Psychiatry.*- 1976.- Vol. 11.- P. 31-42.
- Dunner D.L., Myers J., Khan A. et al. Adinazolam: A new antidepressant: Findings of placebo-controlled, double-blind study in outpatients with major depression // *J.clin.Psychopharmacol.* 1987.- N 7.- P. 170-172.
- Dunner D.L. An overview of Paroxetine in the elderly // *Gerontology*, 1999, vol 40 (suppl.1).- p. 21-27.
- Duval F., Mokrani M.-C., Jautz M. et al. Profils biologico-cliniques prédictifs de réponses aux antidépresseurs dans les dépressions majeures // *Psychol.med.* - 1993.- Vol. 25, n 13.- P. 1325-1328.

- Dworkin S.F., Von Korff M., Le Resche L. Multiple pains and psychiatric disturbance // *Arch.gen. Psychiat.*- 1990.- Vol. 47.- P. 239-244.
- Eastwood M.R., Peacocke J. Seasonal patterns of suicide, depression and electroconvulsive therapy // *Brit.J.Psychiat.*- 1976.- Vol. 129.- P. 472-475.
- Eastwood M.R., Rifat S.L., Nobbs H. et al. Mood disorder following cerebrovascular accident // *Brit. J. Psychiat.*- 1989.- Vol. 154.- P. 195-200.
- Eaton W.W., Ritter C. Distinguishing anxiety and depression with field survey data // *Psychol. Med.*- 1988.- Vol. 18.- P. 155-166.
- Eckmann F., Fichte K., Meya U. et al. Risperidone in major depression: Results of double-blind comparative study with Amitriptyline // *Curr. ther. Res.*- 1988.- Vol. 43.- P. 291-295.
- Egeland J.A. Bipolarity: The iceberg of affective disorders? // *Compr.Psychiat.*- 1983.- Vol. 24.- P. 337-344.
- Endicott J. Measurement of depression in patients with cancer // *Cancer.*- 1984.- Vol. 53 (Suppl.)- P. 2243-2249.
- Endicott J., Nee J., Andreasen N. et al. Bipolar II: Combine or keep separate? // *J. affect. Disord.*- 1985.- N 8.- P. 17-28.
- Escobar H., Landbloom R. Treatment of phobic neurosis with Clomipramine: A controlled clinical trial // *Curr. ther. Res.*- 1976.- Vol. 20.- P. 680-685.
- Fabre L.F. Buspirone in the management of major depression. A placebo controlled comparison // *J. clin. Psychiat.*- 1990.-Vol. 51 (Suppl.)- P. 55-61.
- Fadda S., Muller C. La depression post-schizophrenique // *Ann. Med.- Psychol.*- 1975.- Vol. 133, N 1.- P. 65-71.
- Fahndrich E. Clinical and biological parameters as prediction to antidepressant drug response in depressed patients // *Pharmacopsychiatry.*- 1983.- Vol. 16, N 6.- P.1 79-185.
- Fawcett J., Edwards J.H., Kravitz H.M. et al. Alprazolam: An antidepressant? Alprazolam, Desipramine and an Alprazolam-Desipramine combination in the treatment of adult depressed outpatients // *J. clin. Psychopharmacol.*- 1987.- Vol. 7, N 5.- P. 295-310.
- Fawcett J., Kravitz H.M. Treatment refractory depression // *Common treatment problems in depression.* - Schatzberg A.F. (Ed.)- Washington, D.C., APP, 1985.- P. 2-27.
- Feighner J.P., Boyer W.F., Tyler D.L., Neborsky R.J. Adverse consequences of Fluoxetine-MAOI combination therapy // *J.clin. Psychiat.*- 1990.- Vol. 51.- P. 222-225.
- Feighner J.P., Herbstein J., Damlouji N. Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depressions // *J. clin. Psychiat.*- 1985.- N 45.- P. 206-209.
- Feighner J.P., Cohn J.B. Double-blind comparative trials of fluoxetine and doxepin in geriatric patients with major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry*, 1985.- Vol. 46.- P. 20-25.
- Feldman H.S., Denber H.S. Long-term study of Fluvoxamine: A new rapid-acting antidepressant // *Int.Pharmacopsychiatry.*- 1982.- Vol. 17.- P. 114-122.
- Finlayson R. Recognition and management of dysthymic disorder // *Amer. fam. Psysiol.*- 1989.- Vol. 40.- P. 229-238.
- Fischer E., Heller B., Nachon M., Spatz H. Therapy of depression by Phenylalanine // *Arzneimittelforschung.* - 1975.- Bd. 25.- S. 132.
- Fishbain D.A., Goldberg M., Meagher B.R. et al. Male and female chronic pain patients categorized by DSM-III psychiatric diagnostic criteria // *Pain.*- 1986.- Vol. 26.- P. 181-197.
- Fisher E.K., Wendt G., Binz V. Schlafstorungen therapeutische Aspekte zur Anwendung von pipramol // *Therapiewoche.*- 1986.- Bd. 36.- S. 389-396.

- Fogelson D.L., Bystritsky A., Pasnan R. Bupropion in the treatment of bipolar disorders: The same old story? // *J. clin. Psychiat.*- 1992.- Vol. 53.- P. 443-446.
- Ford C.V. The somatizing disorders. Illness a way of life.- Elsevier Biomedical; New York, 1983.- 265 p.
- Frank R.G., Beck N.C., Parker J.C. et al. Depression in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.*- 1988.- N 15.- P. 920-925.
- Frank R.G., Kashani J.H., Parker J.C. et al. Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis // *J.Rheumatol.*- 1988.- N 15.- P. 1632-1638.
- Freeman H.L. Historical and nosological aspects of dysthymia // *Acta psychiat.scand.*- 1994.- Vol. 89 (Suppl.383).- P. 7-11.
- Fukuda K., Etoh T., Iwadata T., Ishii A. The course and prognosis of manic-depressive psychosis // *Tohoku J.Exp.Med.*- 1983.- Vol. 139.- P. 299-307
- Gagliano C.A., Moller P.G.M., Fourie J., LeRoux J.F. The therapeutic efficacy of Paroxetine: an open study in patients with major depression not responding to antidepressants // *Acta psychiat.scand.*- 1989.- Vol. 80 (Suppl.).- P. 130-131.
- Garattini S., Samanin R. Biochemical hypothesis on antidepressant drugs. A guide for clinicians or a toy for pharmacologists? // *Psychological Med.*- 1988.- Vol. 18.- P. 287-304.
- Garcia-Dorreguero D., Laner C.J., Krieg J.C., Holsboer F. Brofaromine in the treatment of panic disorders // *Biol.Psychiat.*- 1991.- Vol. 29.- P. 203-329.
- Gastpar G. Treatment of depression with Clomipramine. - Ciba-Geigy, Basel, 1988.- 51 p.
- Gastpar M. Diagnostic aspects of masked depression // *The borderline between anxiety and depression / W.M.A.Werhoeven et al. (Eds.).- Medidact; Lensden, Amsterdam, 1986.- P. 22-28.*
- Gastpar M., Hobi V., Poldinger W. et al. A placebo-controlled comparative study of the combined effects of Oxprenolol and Clomipramine // *Int.Psychopharmacopsychiat.*- 1980.- N 15.- P. 24-30.
- Gelders Y., Van den Basshe G., Reyntjens A. Serotonin S2-receptor blockers in the treatment of chronic schizophrénia // *Clin.Neuropharmacol.*- 1986.- Vol. 9, Suppl. 4.- P. 325-327.
- Gelenberg A.J., Wojcik J.D., Gibson C.J., Wurtman R.J. Tyrosine for depression // *J. psychiat. Res.*- 1983.- Vol. 17.- P. 175-180.
- Georgotas A., McCue R.E., Cooper T.B. et al. Factors affecting the delay of antidepressant effect of responders to Nortriptyline and Phenelzine // *Psychiat.Res.*- 1989.- Vol. 28.- P. 1-10.
- Georgotas A., McCue R.E., Cooper T.B. et al. How effective and safe is continuation therapy in elderly depressed patients? Factors affecting relapse rate. // *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988.- Vol. 45.- 932.
- Gerster J.C. Gibt es eine medikamentöse Therapie des Fibromyalgie? // *Therapie Wochtschweiz.*- 1992.- Bd 8, N 9.- S. 655-658.
- Gillin J.C., Duncan W.C., Pettigrew K.D. et al. Successful separation of depressed, normal and insomniac subjects by EEG sleep data // *Arch.gen.Psychiat.*- 1979.- Vol. 36.- P. 85-90.
- Ginestet D. Limites d'efficacité et de tolérance des médicaments antidépresseurs // *Encephale.*- 1975.- N 1.- P. 203-210.
- Glassman A.H., Bigger J.T., Giardina E.K. et al. Clinical characteristics of Imipramine-induced orthostatic hypotension // *Lancet.*- 1979.- N 1.- P. 468-472.

- Glassman A.H., Perl J.M., Shostak M. et al. Clinical implications of Imipramine plasma levels for depressive illness // *Arch.gen.Psychiat.* 1977. Vol. 34. P. 197-204.
- Glassman A.H., Platman S.R. Potentiation of a monoamine oxidase inhibitor by Tryptophan // *J. psychiat. Res.* 1969. N 7. P. 83-88.
- Glen A.I.M., Johnson A.L., Shepherd M. Continuation therapy with Lithium and Amitriptyline in unipolar depressive illness: A randomised double-blind, controlled trial // *Psychol. Med.* 1984. Vol. 14. P. 37-50.
- Gloger S., Grunhause L., Birmacher H. et al. Treatment of spontaneous panic attacks with Clomipramine // *Amer. J. Psychiat.* 1981. Vol. 138, N 9. P. 1215-1217.
- Godderis J. Diagnostic aspects of depression in the elderly // *The borderline between anxiety and depression.* Verhoeven W. M. A. et al. (eds.). Medidact, Amsterdam, 1986. P. 40-65.
- Gold P.W., Weingartner H., Ballenger J.C. et al. Effects of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin on behaviour and cognition in primary affective disorder // *Lancet.* 1979. N 2. P. 992-994.
- Goldberg D.P., Huxley P. Common mental disorders: A biological model. Routledge; London, 1992.
- Goodman W.K., McDougle C.J., Price L.H. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder // *J. clin. Psychiat.* 1992. Vol. 53, N 4 (Suppl.). P. 29-37.
- Goodnick P. Blood levels and acute response to Bupropion // *Amer. J. Psychiat.* 1992. Vol. 149. P. 399-400.
- Goodnick P., Extein I. Bupropion and Fluoxetine in depressive subtypes // *Ann. clin. Psychiat.* 1989. N 1. P. 119-122.
- Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-depressive illness. - Oxford University Press. - New York, Oxford, 1990. - 938 p.
- Gordon C.T., Stute R.S., Nelson J.E. et al. A double-blind comparison of Clomipramine, Desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder // *Arch. gen. Psychiat.* 1993. Vol. 50. P. 441-447.
- Gorman J.M. Generalized anxiety disorders // *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry.* 1987. Vol. 22. P. 127-140.
- Gorman J.M., Leibowitz M.R., Fyer A.J. et al. An open trial of Fluoxetine in the treatment of panic attacks // *J. clin. Psychopharmacol.* 1987. N 7. P. 329-332.
- Gossweiler B. Vergiftungen mit Dibenzepin // *Schweiz. Rundsch. Med. Praxis.* 1984. Bd. 73. S. 263-267.
- Gottfries C.G., Karlsson I., Nyth A.L. Treatment of depression in elderly patients with and without dementia disorders // *Int. clin. Psychopharmacol.* 1992. N 6 (Suppl.). P. 55-64.
- Gottfries C.G. Depression in the elderly: treatment strategies // *Nord. J. Psychiatry,* 1993. Vol. 47, Suppl. 30. P. 75-81.
- Graham P.M. Combined Tranylcypromine / Mianserin as a treatment for depression // *J. Psychopharmacol.* 1987. N 1. P. 31-35.
- Grahame-Smith D.G. Serotonine in affective disorders // *Selective serotonine reuptake inhibitors in psychiatric practice.* Montgomery S.A. (Ed.), Clinical neuroscience publications, Oxford, 1992. P. 5-15.
- Gram L.F. Risk factors in antidepressant therapy // *Nord.J. Psychiat.* 1993. Vol. 47, Suppl. 30. P. 33-40.

Greenhouse J.B., Kupfer D.J., Frank E. et al. Analysis of time to stabilization in the treatment of depression: Biological and clinical correlations // *J. affect. Disord.*- 1987.- N 13.- P. 259-266.

Greist J.H. Medication management of obsessive-compulsive disorder // *Today's medication therapeutic trends.*- 1990.- Vol. 7, N 7.- P. 13-27.

Grof P., Angst J., Karasek M., Keitner G. Patient selection for long-term Lithium treatment in clinical practice // *Arch. gen. Psychiat.*- 1979.- Vol. 36.- P. 894-897.

Grof P., Joffe R., Kennedy S. et al. An open study of oral Flesinoxan, a 5-HT_{1A} receptor agonist in treatment-resistant depression // *Inter. clin. Psychopharmacol.*- 1993.- N 8.- P. 167-172.

Gross G., Huber G. Schizophrenie - eine provisorische Konvention. Zur Problematik einer Nosographie der Schizophrenie // *Psychiat. Praxis.*- 1978.- N 5.- S. 93-105.

Guelfi J.D., White C., Magni G. A randomized double-blind comparison of Venlafaxine and placebo in inpatients with major depression and melancholia // *Clin. Neuropharmacol.*- 1992.- Vol. 15, N 1 (Suppl.).- 323 p.

Guiry E., Conroy R.M., Hickey N., Mulcahy R. Psychological response to an acute coronary event and its effect on subsequent rehabilitation and lifestyle change // *Clin. Cardiol.*- 1987.- N 10.- P. 256-260.

Gupta S., Masand P., Tanquary S. Thyroid hormone supplementation of Fluoxetine in the treatment of major depression // *Brit. J. Psychiat.*- 1991.- Vol. 159.- P. 866-867.

Guze S.B., Robins E. Suicide and primary affective disorders // *Brit. J. Psychiat.*- 1970.- Vol. 117.- P. 437-448.

Haase H., Janssen P. The action of neuroleptic drugs. - Amsterdam, 1965.- 280 p.

Hale A.S. New antidepressants: Use in high-risk patients // *J. clin. Psychiat.*- 1993.- Vol. 54, N 8 (Suppl.).- P. 61-70.

Hale A.S., Procter A.W., Bridges P.K. Clomipramine, Tryptophan and Lithium in combination for resistant endogenous depression // *Brit. J. Psychiat.*- 1992.- N 8.- P. 311-322.

Hall R.C.W., Gardne E.R., Stickney S.K. et al. Physical illness manifesting as psychiatric disease // *Arch. gen. Psychiat.*- 1980.- Vol. 37.- P. 989-995.

Hall R.C., Popkin M.K., Kirkpatrick B. Tricyclic exacerbation of steroid psychosis // *J. nerv. ment. Dis.*- 1978.- Vol. 166, N 10.- P. 278-296.

Hall H., Ogren S.O. Effects of antidepressant drugs on different receptors in the brain // *Eur. J. Pharmacol.*- 1981.- Vol. 70.- P. 393-407.

Hameroff S.R., Cork R.C., Scherer K. et al. Doxepine effects on chronic pain, depression and plasma opioids // *J. clin. Psychiat.*- 1982.- Vol. 43.- P. 22-26.

Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*- 1960.- Vol. 23.- P. 56-62.

Hamilton M. Development of rating scale for primary depressive illness // *Brit. J. soc. clin. Psychol.*- 1967.- N 6.- P. 278-296.

Hamilton M. The clinical distinction between anxiety and depression // *The borderline between anxiety and depression.*- Medidact., Leusden, Netherland, 1988.- P. 11-21.

Hanks G.W., Park D.M. Parkinson disease and related depression // *Antimanic, anticonvulsants and other drugs in psychiatry / G.D. Burrows et al (Eds.).*- Elsevier; Amsterdam, 1987.- P. 309-320.

- Hantouche E. Troubles obsessionnels-compulsifs : place et interet de la Fluoxetine // *Synapse*.- 1993.- Vol. 92, N 1.- P. 1-8.
- Harrison W., Rabkin J., Stewart J.W. et al. Phenelzine for chronic depression: A study of continuation treatment // *J. clin. Psychiat*.- 1986.- Vol. 47.- P. 346-349.
- Hasin D.S., Grant B.F., Endicott J. Lifetime psychiatric comorbidity in hospitalized alcoholics: Subject and familial correlates // *Int.J.Addict*.- 1988.- Vol. 23, N 8.- P. 827-850.
- Haykal R.E., Akiskal H.S. Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients // *J. clin. Psychiat*.- 1990.- Vol. 51.- P. 450-455.
- Hebenstreit G.F., Baumhack V., Chan-Palay V. et al. The treatment of depression in geriatric depressed and demented patients by Moclobemide // *Fifth Congress of IPA, Abstracts, 1991*.- P. 31.
- Hebenstreit G.F., Fellerer K., Fichte K. et al. Ropipram in major depressive disorder: Results of a double-blind comparative study with Imipramine // *Pharmacopsychiatry*.- 1989.- Vol. 22.- P. 156-160.
- Hecht H., von Zerssen D., Wittchen H. Anxiety and depression in a community sample: The influence of comorbidity on social functioning // *J. affect. Disord*.- 1990.- Vol. 18.- P. 1387-144.
- Heimann H. Therapy-resistant depression. Symptoms and syndromes // *Pharmakopsychiat.Neuropsychopharmacol*.- 1974.- Bd. 7, H. 3.- S. 139-144.
- Hellerstein D.J., Yanowitch P., Rosenthal J. et al. A randomised double-blind study of Fluoxetine versus placebo in the treatment of dysthymia // *Amer. J. Psychiat*.- 1993.- Vol. 150.- P. 1169-1175.
- Helmchen H. Symptomatology of therapy-resistant depressions // *Pharmakopsychiat.Neuropsychopharmacol*.- 1974.- N 7.- P. 145-155.
- Helmchen H. Therapy resistance in depression // *Problems of psychiatry in general practice*.- Gastpar M., Kielholz P. (Eds.).- 1991.- P. 97-106.
- Helmchen H., Hippus H. Depressive syndrome im Verlauf neuroleptischer Therapie // *Nervenarzt*.- 1967.- Bd 38.- S. 445-459.
- Helzer J.E., Pryzbeck T.R. The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment // *J.Stud.Alcohol*.- 1988.- Vol. 49, N 3.- P. 219-224.
- Heninger G.R., Charney D.S., Sternberg D.E. Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. An effective prescription for treatment-refractory depression // *Arch.gen.Psychiat*.- 1983.- N 40.- P. 1335-1342.
- Herrison C., Touchon J., Besset A. et al. Fibrosite et perturbations du sommeil // *Rhumatologie*.- 1989.- Vol. 41, N 5.- P. 147-151.
- Hesselbrock M.N. Gender comparison of antisocial personality disorder and depression in alcoholism // *J.Subst.Abuse*.- 1991.- Vol. 3, N 2.- P. 205-219.
- Himmelhoch M., Thase M.E., Mallinger A.C., Houck P. Tranylepromine versus Imipramine in anergic bipolar depression // *Amer. J. Psychiat*.- 1991.- Vol. 148.- P. 910-916.
- Hirata F., Axelrod J. Enzymatic methylation of phosphatidylethanolamine increases erythrocyte membrane fluidity // *Nature*.- 1978.- Vol. 275.- P. 219-220.
- Hirschfeld R.M.A., Klerman G.L., Clayton P.J. et al. Personality of recovered patients with bipolar disorder // *J. affect. Disord*.- 1986.- N 11.- P. 8189.

- Hoche E.A. Die Bedeutung der Symptomenkomplexe in der Psychiatrie // *Z.Neur.Psychiat.*- 1912.- Bd 12.- S. 540-547.
- Hollander E. Obsessive-compulsive related disorders / American Psychiatric Press, Inc., Washington, D.C., 1993.
- Hollander E., Cohen L.J., Simeon D. Body dysmorphic disorder // *Psychiatric Annals.*- 1993.- Vol. 23, N 7.- P. 359-364.
- Holmberg G. Treatment of anxiety disorders with Clomipramine.- Ciba-Geigy, Basel, 1988.- 63 p.
- Holmberg G. The nosologic specificity of panic disorder // *Many faces of panic disorder.*- K. Achte et al (Eds).- *Psychiat. Fennica*, 1989.- P. 53-58.
- Horwath E., Johnson J., Weissman M. et al. The validity of major depression with atypical features based on a community study // *J. affect. Disord.*- 1992.- Vol. 26.- P. 117-126.
- House A., Bostock J., Cooper J. Depressive syndromes in the year following onset of a first schizophrenic illness // *Brit. J. Psychiat.*- 1987.- Vol. 151.- P. 773-781.
- House A., Dennis M., Magricle L. et al. Mood disorders in the year after first stroke // *Brit.J.Psychiat.* - 1991.- Vol. 158.- P. 83-92.
- House A., Dennis M., Molyneux A. et al. Emotionalism after stroke // *BMJ.*- 1989.- Vol. 298.- P. 991-994.
- Howland R.H. Pharmacotherapy of dysthymia: A review // *J. clin. Psychopharmacol.*- 1991.- N 11.- P. 2-10.
- Hsiao J., Agreu M., Bartko J. et al. Monoamine neurotransmitters interactions and the prediction of antidepressant response // *Arch.gen.Psychiat.*- 1987.- Vol. 44, N 12.- P. 1078-1083.
- Huber G., Gross G., Schuttler R., Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients // *Schizophrenia Bull.* - 1980.- N 6.- P. 592-605.
- Hudson J.I., Hudson M.S., Pliner L.F. et al. Fibromyalgia and major affective disorder: A controlled phenomenology and family history study // *Amer. J. Psychiat.*- 1985.- Vol. 142, N 4.- P. 441-446.
- Hudson J., Pope Y. Affective spectrum disorder: Does antidepressant response identify a family of disorder with a common pathophysiology // *Amer. J. sychiat.*- 1990.- Vol. 147, N 5.- P. 552-564.
- Hugues A., Chauvergne J., Lissilour J., Lagarde Cl.- L'Imipramine utilisee comme antalgique majeur en carcinologie // *La presse medicale.*- 1963.- Vol. 71, N 21.- P. 1073-1174.
- Humble M., Wistedt B. Serotonin, panic disorder and agoraphobia: Short-term and long-term efficacy of Citalopram in panic disorders // *Inter. clin. Psychopharmacol.*- 1992.- Vol. 6 (Suppl.), N 5.- P. 21-39.
- Hurowitz G.I., Liebowitz M.R. Antidepressant-induced rapid cycling: Six case reports / *J. clin. Psychopharmacol.*- 1993.- Vol. 13.- P. 52-56.
- Hyttel J. Comparative pharmacology of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) // *Nord.J.Psychiat.*- 1993.- Vol. 43, Suppl. 30.- P. 5-12.
- IASP. International Association for the Study of Pain, "Pain terms" glossary // *Pain.*- 1979.- N 6.- P. 250.
- Isenberg K.E., Cicero T.J. Possible involvement of opiate receptors in the pharmacological profiles of antidepressant compounds // *Eur.J.Pharmacol.*- 1984.- Vol. 103.- P. 57-63.

- Jaeschke R., Adachi J., Guyatt G. et al. Clinical usefulness of Amitriptyline in fibromyalgia // *J.Rheumatol.* 1991.- N 18. P. 447-451.
- Jamison K.R. Compliance with medication // *Depression and mania: Modern Lithium therapy.*- Johnson F.N (Ed.). IRL Press, Oxford, 1987.
- Janzarik W. Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen.- Springer; Berlin, 1959.- 382 S.
- Jarvik L.F., Mintz J., Stener J. et al. Treating geriatric depression: A 26-week interim analysis // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 1982. Vol. 30. P. 713-717.
- Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie, 1913, 4th Ed., Springer; Berlin, 1946.
- Jenike M.A. Somatic treatment // *Obsessive compulsive disorder. Theory and management.* M.A.Jenike et al (Eds). - Year Book Medical Publishers, Chicago, 1989.- P. 77-112.
- Jensen H.V., Andersen J. An open, noncomparative study of Amoxapine in borderline disorders // *Acta psychiat.scand.* 1989.- Vol. 79.- P. 89-93.
- Jimerson D.C., Post R.M., Stoddard F.J. et al. Preliminary trial of the noradrenergic agonist in psychiatric patients // *Biol. Psychiat.* 1980.- N 5.- P. 45-57.
- Joffe R. Triiodothyronine potentiation of Fluoxetine in depressed patients // *Can. J. Psychiat.* 1992.- Vol. 37.- P. 48-50.
- Jonas J.M., Cohon M.S. A comparison of the safety and efficacy of Alprazolam versus other agents in the treatment of anxiety, panic and depression: A review of literature // *J.clin.Psychiat.* 1993.- Vol. 54, N 10 (Suppl.).- P. 25-45.
- Johnson D.A.W. Studies of depressive symptoms in schizophrenia // *Brit. J. Psychiat.* 1981.- Vol. 139.- P. 89-95.
- Johnstone E.C. Negative symptomatology: Pharmacotherapy // *Risperidon. Major progress in antipsychotic treatment / J. M. Kane (Ed.).*- Oxford Clinical Communications, 1991.- P. 9-14.
- Johnstone E.C., Cunningham O.D., Frith C.D. et al. Neurotic illness and its response to anxiolytic and antidepressant treatment // *Psychol. Med.* 1980.- N 10.- P. 321-328.
- Joyce P.R., Paykel E.S. Predictors of drug response in depression // *Arch.gen.Psychiat.* 1989.- Vol. 46.- P. 89-99.
- Judd L.L. The lifetime course of unipolar major depression: Clinical, social and economic implications // *Depression as a lifetime disorder.- Proceedings from Lundbeck symposium in Washington, D.C., Lundbeck, 1994.- P. 5-16.*
- Juel-Nielsen N., Strongren E. Five years later // *Acta jutlandica.* 1963.- Vol. 25.- P. 1-12.
- Kahn D. Carbamazepine and other antiepileptic drugs in refractory depression // *Treatment strategies for refractory depression.- Roose S.P., Glassman A.H. (Eds).*- Washington, APP, 1990.- P. 75-108.
- Kahn R.J., McNair D.M., Lipman R.S. et al. Imipramine and Chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders // *Arch.gen.Psychiat.* 1986.- Vol. 43.- P. 79-85.
- Kajus O., Asnis G.M., Rubinson E. et al. Desipramine treatment in panic disorder // *J. affect. Disord.* 1991.- Vol. 21.- P. 239-244.
- Kane J.M. Risperidon: Major progress in antipsychotic treatment.- Oxford Clinical Communications, Oxford, 1991.- 48 p.
- Kane J.M., Colek., Sarantakos S. et al. Safety and efficacy of bupropion in elderly patients // *J. Clin Psychiatry*, 1983.- Vol. 44, N .- P. 134-136.

- Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.Y. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic // *Arch.gen.Psychiat.*- 1988.- Vol. 45.- P. 789-796.
- Kanowski S. Age-Dependent Epidemiology of Depression // *Gerontology*, 1994.- Vol. 40 (Suppl. 1).- P. 1-4.
- Karasu T.B. The somatic therapies. - APA, Washington, 1984.- 315 p.
- Karoly P. The assessment of pain: Concepts and procedures // *Measurement strategies in health psychology* / P.Karoly (Ed.).- John Wiley; N.Y., 1985.- P. 461-515.
- Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses // *Amer. J. Psychiat.*- 1953.- N 13.- P. 97-126.
- Kasper S., Eder H. Who should benefit from long-term antidepressant therapy // *Depression as a lifetime disorder. - Proceedings from a Lundbeck symposium in Washington, D.C. - J.Mendlewicz, A.Glassman (Eds.)*.- Lundbeck, 1994.- P. 17-29.
- Kasper S., Fuger J., Moller H.J. Comparative efficacy of antidepressants // *Drugs*.- 1992.- Vol. 43, N 2 (Suppl.).- P. 11-23.
- Kasper S., Vicira A. Stimulation with d-Fenfluramine and antidepressive medication in major depressed inpatients // *Pharmacopsychiatry*.- 1989.- Vol. 22.- P. 21.
- Kathol R., Mutgi A., Williams J. et al. Diagnosis of major depression in cancer patients according to four sets of criteria // *Amer. J. Psychiat.*- 1990.- Vol. 147.- P. 1021-1024.
- Katon W. Depression: Somatization and social factors // *J. Fam. Pract.*- 1988.- Vol. 27, N 6.- P. 579-580.
- Katon W. Panic disorder in the medical setting. - NIMH, Washington, D.C., 1993.- 135 p.
- Katona C.L. Lithium augmentation in refractory depression // *Psychiat. Dev.*- 1988.- N 6.- P. 153-171.
- Katona C.L.E. New antidepressants in elderly patients // *Treatment and Care in Old Age Psychiatry*. - R.Levy et. al. (eds.) - Wrigton Bimedical Publishinh Ltd., 1993.- P. 157-167.
- Katz M.M., Robins E., Crougham J. et al. Behavioural measurement and drug response characteristics of unipolar and bipolar depression // *Psychol.Med.*- 1982.- Vol. 12.- P. 25-36.
- Katz R.J., DeVeugh-Geiss J., Landau P. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder // *Biol.Psychiat.*- 1990.- Vol. 28.- P. 401-414.
- Kayton L., Beck L., Koh D. Postpsychotic state, convalescent environment and therapeutic relationship in schizophrenic outcome // *Amer. J. Psychiat.*- 1976.- Vol. 133, N 11.- P. 1269-1274.
- Keller M.B. Course, outcome and impact on the community // *Acta psychiat.scand.*- 1994.- Vol. 89 (Suppl. 383).- P. 24-34.
- Keller M.B., Lavori P.W., Endicott J. et al. "Double-depression": Two-year follow-up // *Amer. J. Psychiat.*- 1983.- Vol. 140.- P. 689-694.
- Kellner R. Somatization and hypochondriasis. - Praeger Publishers Division; Westport, 1986.- 401 p.
- Kellner R. Somatization // *J.nerv.ment.Dis.* - 1990.- Vol. 178.- P. 150-160.
- Kelly D., Guirguis W., Frommer E. et al. Treatment of phobic states with antidepressants: A retrospective study of 246 patients // *Brit. J. Psychiat.*- 1970.- Vol. 116.- P. 387-398.
- Kemp L.I. Sodium valproate as an antidepressant // *Brit.J. Psychiat.*- 1992.- Vol. 160.- P. 121-123.
- Kiber D.A., Laffont I., Liddle P.F. The composition of the negative syndrome of chronic schizophrenia // *Brit.J.Psychiat.*- 1993.- Vol. 162.- P. 744-750.

- Kielholz P. Diagnostik und Therapie der depressiven Zustandbilder // Schweiz. med. Wschr.- 1957.- Bd 87.- S. 87-107.
- Kielholz P. Masked depression. - Huber; Berne, Stuttgart, Vienna, 1973.
- Kielholz P. Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Bern, Stuttgart, 1965.- 293 S.
- Kielholz P. Chronische endogene Depressionen // Chronische endogene Psychosen. Hrsg. von Kranz H., Heinrich K.; Stuttgart, 1973.- S. 5-7.
- Kielholz P., Battegay R. Behandlung depressiven Zustandbilder unter spezieller Berücksichtigung von Tofranil - einem neuen Antidepressivum // Schweiz.med.Wschr.- 1958.- Bd. 88.- S. 763-767.
- Kielholz P., Poldinger W., Adams C. Masked depression. - Deutscher Aazte-Verlag, 1982.- 106 S.
- Kiloh L.G. Pseudo-dementia // Acta Psychiatr. Scand., 1961.- Vol. 37.- P. 336-351.
- Kishimoto A., Kamata K., Sugihara T. et al. Treatment of depression with Clonazepam // Acta psychiat.scand.- 1988.- Vol. 77.- P. 81-86.
- Kivela S.L., Pakkala, Eronen A. Depressive symptoms and signs that atypical depression from dysthymic disoeder in elderly // Finns. Int. J. Geriatz. Psychiatry, 1989, N 4.- P. 79-85.
- Klaiber E.L., Broverman D.M., Vogel W., Kobayashi Y. Estrogen therapy for severe persistent depression in women // Arch. gen. Psychiat.- 1979. Vol. 36.- P. 550-554.
- Klein D.F. Delimitation of two drug-responsive anxiety syndromes // Psychopharmacology.- 1964.- N 5.- P. 397-403.
- Klein D.F. The treatment of atypical depression // Eur. Psychiat.- 1993.- Vol. 8, N 5.- P. 251-255.
- Klein D.F., Fink M. Psychiatric reaction patterns to Imipramine // Amer. J. Psychiat.- 1962.- Vol. 119.- P. 432-437.
- Klein D.F., Davis J.M. Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders.- Williams and Wilkins Co., Baltimor, 1969.- 480 p.
- Klein D.N., Taylor E.B., Harding K., Dickstein S. Double depression and episodic major depression: Demographic, clinical, familial, personality, and socio-environmental characteristics and short-term outcome // Amer.J.Psychiat.- 1988.- Vol. 145.- P. 1226-1231.
- Klerman G. Overview of affective disorders // Comprehensive textbook of psychiatry / Kaplan H.I., Freedman A.M., Sadock B.J. (Eds).- Williams and Wilkins; Baltimor, London, 1980, Vol. III.- P. 1305-1319.
- Klerman G.L., Aynso J.L., Beech P. et al. Drug treatment of panic disorder: Comparative efficacy of Alprazolam, Imipramine and placebo // Brit.J.Psychiat. - 1992. - Vol.160. - P.191-202.
- Kline N.S. Clinical experience with Iproniazid (Marsilid) // J. clin. Psychopath.- 1958.- Vol. 19 (Suppl.).- P. 72-78.
- Kline N.S., Wren J.C., Cooper T.B. et al. Evaluation of Lithiu therapy in chronic and periodic alcoholism // Amer. J. med. Sci.- 1974.- Vol. 268, N 1.- P. 15-22.
- Klosterkotter. Basissymptome und Endphanomene der Schizophrenie.- Springer; Berlin et al., 1988.
- Knights A., Hirsch S.R. Revealed depression and drug treatment for schizophrenia // Arch.gen.Psychiat.- 1981.- Vol. 38.- P. 306-311.

- Ko G.N., Leckman J.E., Heninger G.R. Induction of rapid mood cycling during L-Dopa treatment in a bipolar patient // *Amer. J. Psychiat.*- 1981.- Vol. 138.- P. 1624-1625.
- Kocher R. The use of psychotropic drugs in the treatment of cancer pain // *Advances in pain research and therapy.*- Raven Press; N. Y., 1979.
- Koesis J.H. New issues in the prediction of antidepressant response // *Psychopharmacol. Bull.*- 1990.- Vol. 26, N 1.- P. 49-53.
- Koesis J.H. Treatment of dysthymia - overview of therapy options // *Focus on Depression.*- 1993.- Vol. 4 N 3.- P. 59-61.
- Koesis J.H., Frances H.A., Voss C. et al. Prediction of responsive chronic depression to Imipramine // *J.affect.Disord.*- 1989.- Vol. 17.- P. 255-260.
- Koesis J.H., Grougham J.L., Katz M. et al. Response to treatment with antidepressants of patients with severe or moderate nonpsychotic depression and of patients with psychotic depression // *Amer. J. Psychiat.*- 1990.- Vol. 147, N 5.- P. 621-624.
- Koe B.K. Preclinical pharmacology of Sertraline: A potent and specific inhibitor of serotonin reuptake // *J. clin. Psychopharmacol.*- 1990.- Vol. 51 (Suppl.)- P. 13-17.
- Koenig H.G., Goli V., Shelp F. et al. Antidepressant use in elderly medical inpatients: Lessons from an attempted clinical trial // *J. gen. inter. Med.*- 1989.- N 4.- P. 498-505.
- Kraemer H.S., Vogel W.H., DiJohnson C. et al. Antidepressants in depressed schizophrenic in-patients // *Arch. gen. Psychiat.*- 1989.- Vol. 46.- P. 922-934.
- Kraepelin E. *Psychiatrie.*- 8 Aufl., B. III; Leipzig, 1913.
- Kramlinger K.G., Post R.M. The addition of Lithium to Carbamazepine // *Arch. gen. Psychiat.*- 1989.- Vol. 46, N 9.- P. 794-800.
- Kranz H. Erscheinungswandel in psychiatrischen Krankheitsbild // *Therap. Berichte.*- 1965.- Bd 37.- S. 68.
- Kuhn R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl-Derivat (G22 305) // *Schweiz. Med. Wschr.*- 1957.- Bd. 87.- S. 1135-1140.
- Kukopulos A., Caliani B., Tondo A. et al. Rapid cyclers, temperament, and antidepressants // *Compr.Psychiat.*- 1983.- Vol. 24.- P. 249-258.
- Kukopulos A., Reginaldi D., Laddomada P. et al. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments // *Pharmakopsychiat.Neuropsychopharmakol.*- 1980.- Bd. 13.- S. 156-167.
- Kupfer D.J., Frank E. The minimum length of treatment for recovery // *Perspectives in Psychiatry / S.Montgomery, F.Rouillon (Eds.)*.- Chichester, John Wiley and Sons, 1992.- Vol. 3.- P. 135-149.
- Kupfer D.J., Spiker D.G., Coble P.A. et al. Sleep and treatment prediction in endogenous depression // *Amer. J. Psychiat.*- 1981.- Vol. 138.- P. 429-434.
- Kupfer D.J. Neurophysiological factors in depression: New perspective // *Eur. Arch. neurol. Sci.*- 1989.- Vol. 238.- P. 251-258.
- Kvinesdal B., Molin J., Froland A., Gram L.F Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy // *JAMA.*- 1984.- N 251.- P. 1727-1730.
- Labrid C., Moleyre J., Poignant J.C. et al. Structure-activity relationships of tricyclic antidepressants with special reference to Tianeptine // *Clin. Neuropharmacol.*- 1988.- Vol. 11, N 2 (Suppl.)- P. 21-31.
- Lader M.H. The borderline between anxiety and depression: Drug treatment // *The borderline between anxiety and depression.* - Medidact; Lonsden, Netherland, 1988.- P. 78-86.

- Luder M., Herrington R. Biological treatments in psychiatry. Oxford, N.Y., Tokyo: Oxford University Press, 1990.- 404 p.
- Lapierre Y.D. Pharmacological therapy of dysthymia // *Acta psychiat.scand.*- 1994.- Vol. 89 (Suppl.383).- P. 42-48.
- Larsen J.K., Holm P., Karlsson A. et al. Moclohemide and Clomipramine in endogenous depression // *Acta psychiat.scand.*- 1989.- Vol. 79.- P. 523-529.
- Leclercq Y. Depression in medical practice // *WPA teaching Bulletin on depression.*- 1993.- Vol. 1, N 1.- P. 1-2.
- Leclercq Y., Puech A.J., Jouvent R. et al. A beta adrenergic stimulant (Salbutamol) versus Clomipramine in depression: A controlled study // *Brit. J. Psychiat.* - 1980.- Vol. 136.- P. 354-358.
- Leff J. Depressive symptoms in the course of schizophrenia // *Depression in schizophrenia / L.E. De Lisi (Ed.)*.- American Psychiatric Press, 1990.- P. 23.
- Leger J.M., Lombertie E.R. Anxiété et alcoolisme // *Données récentes sur alcoolisme / J.Ades (Ed.)*.- Editions J.P.Goureau, Chateau du Loir, 1989.- P. 67-80.
- Lehmann H. Depression. Somatic treatment methods, complications, failures // *Depression. Clinical, biological and psychological perspectives / Usding G. (Ed.)*, N.Y., 1977.- P. 235-270.
- Leonard B.E. Antidepressants: Current concepts of mode of action // *L'Encephale.* - 1991.- Vol.17.- P.127-131.
- Leonard B.E. The comparative pharmacology of new antidepressants // *J.clin.Psychiat.*- 1993.- Vol. 54, N 8 (Suppl.)- P. 3-15.
- Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen. Berlin, 1957.
- Lesse S. Masked depression and depressive equivalents // *Psychopharmacol. Bull.*- 1977.- N 13.- P. 68-70.
- Leuchter A.F., Jarvik L.F. Drug treatment of dementia // *Antimaniacs, anticonvulsants and other drugs in psychiatry / G. D. Burrows et al (Eds.)*.- Elsevier; Amsterdam, 1987.- P. 372-384.
- Levine S. The management of resistant depression // *Acta psychiat. belg.*- 1986.- Vol. 86 N 2.- P. 141-151.
- Lewander T., Westenberg S.E., Morrison D. Clinical profile of Remoxipride - a combined analysis of a comparative double-blind multicenter trial programme // *Acta psychiat.scand.* 1990.- Vol. 82 (Suppl. 358).- P. 92-98.
- Liddle P.F., Barnes T.R.E., Curson D.A., Patel M. Depression and the experience of psychological deficits in schizophrenia // *Acta psychiat.scand.*- 1993.- Vol. 88.- P. 243-247
- Liebowitz M.R. Imipramine in the treatment of panic disorder and its complications // *Psychiat.Clin.N.Amer.*- 1985.- N 8.- P. 37-47.
- Liebowitz M.R., Klein D.F. Hysteroid dysphoria // *Psychiat.Clin. N. Amer.*- 1979.- N 2 P. 555-575.
- Liebowitz M.R., Quitkin F.M., Stewart J.W. et al. Antidepressant specificity in atypical depression // *Arch. gen. Psychiat.*- 1988.- Vol. 45.- P. 129-137.
- Liebowitz M.R., Schneider F., Gitow A., Feerick J. Reversible monoamine oxidase-A inhibitors in social phobia // *Clin. Neuropharmacology.*- 1993.- Vol. 16, Suppl.2.- P. 83-88
- Liebowitz M.R., Schneider F., Hollander E. et al. Treatment of social phobia with drug other than benzodiazepines // *J. clin. Psychiat.*- 1991.- Vol. 52, N 11 (Suppl.)- P. 10-11

- Lindsay P.G., Wyckoff M. The depression - pain syndrome and its response to antidepressants // *Psychosomatics*.- 1981.- Vol. 22, N 7.- P. 571-577.
- Linnoila M., Eckardt M., Durcan M. et al. Interactions of serotonin with ethanol: Clinical and animal studies // *Psychopharmacol. Bull.*- 1987.- Vol. 23, N 3.- P. 452-457.
- Linnoila M., Mefford I., Nuft F., Adinoff B. Alcohol withdrawal and noradrenergic function // *Ann.intern.Med.*- 1987.- Vol. 107, N 6.- P. 875-889.
- Lishman A.W. *Organic psychiatry: The psychological consequences of cerebral disorder*. - Oxford; Blackwell Sci.Publications, 1987.
- Lodge G.J., Freeman H.L. Clovoxamine and Doxepine in major depressive disorder: A double-blind controlled trial // *Brit. J. Psychiat.*- 1986.- Vol. 148.- P. 718-721.
- Loo H., Dufour H., Cottureau M.J. Antidepressant and disinhibitory drugs // *Psychiat.J.Univ.Ottawa*. - 1979. - Vol. 4, N 2.- P. 176-186.
- Loo H., Zarifian E. *Les antidépresseurs*. - Paris, Masson, 1983.- 443 p.
- Loonen A.J.M., Zwanikken G.J. Continuation and maintenance therapy with antidepressant agents // *Pharmaceutische Weekblad*.- 1990.- Bd. 12.- S. 128-141.
- Lopez-Ibor J.J. Intravenous perfusions of monochlorimipramine // *The present status of psychotropic drugs / Cerletti A., Bove F. J. (Eds.)* - 1969.- P. 519.
- Lopez-Ibor J.J. Obsessive-compulsive disorder and depression comorbidity // *Focus on depression*.- 1993.- Vol. 4, N 3.- P. 52-61.
- Lopez-Ibor J.J. The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour // *Brit. J. Psychiat.*- 1988.- Vol. 153, N 3 (Suppl.).- P. 26-39.
- Lustman P.J., Griffith L.S., Clouse R.E. Depression in adults with diabetes: Results of 5-year follow-up study // *Diabetes Care*.- 1988.- N 11.- P. 605-612.
- Lydiard R.B. Desipramine in agoraphobia with panic attacks: An open fixed-dose study // *J. clin. Psychopharmacol.*- 1987.- N 7.- P. 258-260.
- Lydiard R.B. Comorbidity of panic disorder, social phobia and major depression // *Controversies and conventions in panic disorder / AEP Satellite symposium, 20 Sept., 1994; Abstracts*.- P. 12-14.
- Mackinnon B.L. Postpsychotic depression and the need for personal significance // *Amer.J.Psychiat.* - 1977. - Vol. 134, N 4.- P. 427-429.
- Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: A review of the current evidence // *Drugs*.- 1991.- Vol. 42.- P. 730-748.
- Magni G., Arsic D., De Leo D. Antidepressants in the treatment of cancer pain: A survey in Italy // *Pain*.- 1987.- Vol. 29.- P. 347-353.
- Magni G., Schifano F., De Leo D. Pain as a symptom in elderly depressed patients: Relationship to diagnostic subgroups // *Arch. psychiat. neurol. Sci.*- 1985.- Vol. 235, N 3.- P. 143-145.
- Maier W., Philipp M., Schlegel S. et al. Diagnostic determinants of response to treatment with tricyclic antidepressants: A polydiagnostic approach // *Psychiatr. Res.*- 1989.- Vol. 30.- P. 83-93.
- Malka R., Loo H., Garry H. et al. Long-term administration of Tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal // *Brit. J. Psychiat.*- 1992.- Vol. 160, N 15 (Suppl.).- P. 66-71.
- Mandel M.R., Severe J.B., Schooler W.R. et al. Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic-treated schizophrenia // *Acta gen. Psychiat.*- 1982.- Vol. 38, N 2.- P. 197-203.

- Mann J.J., Aarons S.F., Wilner P.J. et al. A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of Deprenyl: A selective monoamine oxidase inhibitor // *Arch.gen.Psychiat.*- 1989.- Vol. 46.- P. 45-50.
- Markovitz P.J., Stagno S.J., Calabrese J.R. Buspiron augmentation of Fluoxetine in obsessive-compulsive disorder // *Biol.Psychiat.* 1989. Vol. 25. P. 186.
- Marley E., Wozniak K.M. Clinical and experimental aspects of interactions between amine oxidase inhibitors and amine reuptake inhibitors // *Psychol. Med.* 1983. N 13. P. 735-749.
- Marneros A. Kurt Schneider's "Zwischen Falle", "Mid Cases" or "Cases in between" // *Psychiatria clin.* - 1983. - Vol. 16, N 2-4. - P. 87-102.
- Marshall J.R. The psychopharmacology of social phobia // *Bull.Menninger Clin.*- 1992.- Vol. 56, N 2. - P. 29-41.
- Martin A., Masson J.M., Jusseume P. et al. La Demexiptiline dans le traitement des etats melancoliques // *Ann.Med.Psychol.*- 1981.- Vol. 139.- P. 1023-1035.
- Martin R.L., Klouninger R., Guse S.B. Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia // *J. clin. Psychiat.*- 1985.- Vol. 46.- P. 9-15.
- Maryta T., Vatterott M.K., McHardy M.J. Pain management as an antidepressant: Long-term resolution of pain-associated depression // *Pain.*- 1989.- Vol. 36.- P. 335-337.
- Mauz P. Die Prognostik der Endogenen Psychosen. - Thieme; Leipzig, 1930.- 121 S.
- Mavissakalian M., Michelson L., Dealy R.S. Pharmacological treatment of agoraphobia // *Brit. J. Psychiat.*- 1983.- Vol. 143.- P. 348-355.
- Mavissakalian M., Perel J., Bowler K. et al. Trasdodone in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks // *Amer. J. Psychiat.*- 1987.- Vol. 144.- P. 785-792.
- Max M.B., Culhane M., Schafer S.C. et al. Amitriptiline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood // *Neurology.*- 1987.- Vol. 37, N 4.- P. 589-595.
- McClynn T.J., Metcalf H.L. *Diagnosis and treatment of anxiety disorders.* - Physician's Handbook; American Psychiatric Press, Inc., 1989.- 118 p.
- McDongle C.J., Goodman W.K., Price L.H. The pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder // *Pharmacopsychiatry.*- 1993.- Vol. 26 (Suppl.).- P. 24-29.
- McElroy S. Comorbidity of depression / Oral communication on the Lilly's symposium "New directions of drug therapy of mental disorders"; Indianapolis, US., 20 May 1994.
- McGlashan T.H., Carpenter W.T. An investigation of the postpsychotic depressive syndrome // *Amer.J.Psychiat.* - 1976.- Vol. 133, N 1.- P. 14-19.
- Ments P. Prognosis of depression in the elderly // *Brit. J. Psychiat.*- 1991.- Vol. 159.- P. 659-663.
- Meltzer H.Y. Clinical studies on the mechanism of action of Clozapine. The dopamine-serotonine hypothesis of schizophrenia // *Psychopharmacology.*- 1989.- Vol. 99.- P. 18-27.
- Meltzer H.Y. The role of 5-HT₂ antagonism in schizophrenia // *Current approaches to schizophrenia* / I.Kan, M.John (Eds.).- Oxford Clinical Communications.- 1992.- P. 10-16.
- Melzack R. The challenge of pain. - Penguin Books; Harmondsworth, 1983.
- Merikangas K.R., Gelernter C.S. Comorbidity for alcoholism and depression // *Psychiat. clin. North. Amer.*- 1990.-Vol. 13, N 4.- P. 613-632.
- Metz A., Shader R.I. Combination of Fluoxetine with Pemoline in the treatment of major depressive disorder // *Inter. J. clin. Psychopharmacol.*- 1991.- N 6.- P. 93-96.
- Michael-Titus A., Costentin J. Analgesic effects of Metapramine and evidence against the involvement of endogenous enkephalins in the analgesia induced by tricyclic antidepressants // *Pain.*- 1987.- Vol. 31.- P. 391-400.

- Millard P.H. Prognosis of depression in old age // *Brit.J. Psychiat.*- 1983.- Vol. 142.- P. 111-119.
- Mindham R.H.S., Howland C., Shepherd M. An evaluation of continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illness // *Psychol.Med.*- 1973.- N 3.- P. 5-17.
- Mirin S.M., Schatzberg A.F., Greasey D.E. Hypomania and mania after withdrawal of tricyclic antidepressants // *Amer. J. Psychiat.*- 1981.- Vol. 138, N 1.- P. 87-89.
- Mizuki Y., Kajamura N., Imai T. et al. Effects of Mianserin on negative symptoms in schizophrenia // *Inter. clin. Psychopharmacol.*- 1990.- N 4.- P. 83-95.
- Modigh K. Antidepressant drugs in anxiety disorders // *Acta psychiat. scand.*- 1987.- Vol. 76, Suppl. 1.- P. 57-71.
- Modigh K. A treatment programme for panic disorder // *Panic anxiety states.* - P.Kielholz, C.Adams (Eds.). - Deutscher Arzteverlag, Köln, 1989.- S. 48-55.
- Moll E., Neuman N., Schmid-Burgk W. et al. Safety and efficacy during long-term treatment with Moclobemide // *Clin.Neuropharmacol.*- 1994.- Vol. 17, N 1 (Suppl.)- P. 74-87.
- Moller H.J. Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients. Efficacy problems and methodological difficulties // *Eur. Neuropsychopharmacol.*- 1993.- N 3.- P. 1-11.
- Moller H.J., Fisher Y., Ierssen D.V. Prediction of therapeutic response in acute treatment with antidepressants // *Eur. Arch. Psychiat.*- 1987.- Vol. 236, N 6.- P. 349-357.
- Moller H.J., Kissling W., Baumann W. et al. Non-response to antidepressants: Risk factors and therapeutic possibilities // *Pharmacopsychiatry.*- 1988.- Vol. 21, N 6.- P. 285-287.
- Moller H.J., Zerssen D. Depressive symptomatik bei Aufnahme und entlassung stationar behandelter schizophrener Patienten // *Nervenarzt.*- 1981.- Bd 52, N 9.- S. 525-530.
- Montgomery S.A. Obsessive-compulsive disorder // *Current concepts; Upjohn, Kalamazoo, 1993.* - 29 p.
- Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Brit. J. Psychiat.*- 1979.- Vol. 134.- P. 382-389
- Montgomery S.A., Bullock T., Pinder R.M. The clinical profile of Mianserin // *Nord.Psykiatr.Tidsskr.*- 1991.- Vol. 45, Suppl. 24.- P. 27-35.
- Montgomery S.A., Bullock T., Fineberg N. Serotonin in psychiatric illness // *Biol. Psychiatry.*- Vol. 2 / G.Racagni et al (Eds.)- Elsevier; Amsterdam, 1991.- P. 858-860.
- Montgomery S.A., Doogan D.P. Burnside R. The influence of different relapse criteria on the assessment of long-term efficacy of Sertraline // *Inter.clin.Psychopharmacol.*- 1991.- Vol. 6, N 2 (Suppl.)- P. 37-46.
- Montgomery S.A., Dufour H., Brion S. et al. The prophylactic efficacy of Fluoxetine in unipolar depression // *Brit. J. Psychiat.*- 1988.- Vol. 153.- P. 69-76.
- Montgomery S.A., Dunfar G. Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression // *Inter. clin. Psychopharmacol.*- 1993.- Vol. 8, N 3.- P. 189-195.
- Montgomery S.A., Rasmussen J.G.C., Tanghoj P.A. 24-week study of 20 mg Citalopram, 40 mg Citalopram and placebo in the prevention of relapse of major depression // *Inter.clin.Psychopharmacol.*- 1993.- N 8.- P. 181-188.
- Montgomery S.A., Roberts A., Montgomery D.B. Depression: A long-term illness and its treatment // *Depression as a lifetime disorder.* - Proceedings from a Lundbeck symposium in Washington, D. C. - J. Mendlewicz, A.Classman (Eds.); - Lundbeck, 1994.-P. 57-63.

Montigni C., Cournoyer G., Morissette R. et al. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression // *Arch. gen. Psychiat.* 1983.- N 40.- P. 1327-1334.

Mouret J., Lemoine P., Minuit M.-P. Marqueurs polygraphiques cliniques et thérapeutiques des dépressions dopamino-dépendants (DDD) // *C. R. Acad. Sci. Paris.* 1987.- Vol. 305, ser III.- P. 301-306.

Muly E.C., McDonald W., Steffens D., Bool S. Serotonin syndrome produced by a combination of Fluoxetine and Lithium // *Amer. J. Psychiat.* 1993. Vol. 150.- P. 1565.

Munjack D.J., Moss H.B. Affective disorder and alcoholism // *Arch. gen. Psychiat.* 1981.- Vol. 38.- P. 869-871.

Murphy B.E.P., Filipini D., Ghadirian A.M. Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in treatment of major depression // *J. Psychiat. Neurosci.* 1993.- N 18.- P. 209-213.

Murphy D.L., Garrick N.A., Aulakh C.S., Cohen R.M. New contributions from basic science to understanding the effects of MAO inhibiting antidepressants // *J. clin. Psychiat.* 1984.- Vol. 45, N 7.- P. 37-43.

Murray J.B. Review of research on pathological gambling // *Psychol. Res.* 1993.- Vol. 73, N 3.- P. 791-810.

Naranjo C.A., Kadlec K.E., Sanhueza P. et al. Fluoxetine differentially alters alcohol intake and other consummatory behaviors in problem drinkers // *Clin. pharmacol. Ther.* 1990.- Vol. 47, N 4.- P. 490-498.

Naranjo C.A., Sellers E.M., Sullivan J.T. et al. The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake // *Clin. pharmacol. Ther.* 1987.- Vol. 41, N 3.- P. 266-274.

Nelson D.C., Mazire C.M., Bowers M.B. et al. A preliminary, open study of the combination of Fluoxetine and Desipramine for rapid treatment of major depression // *Arch. gen. Psychiat.* 1991.- N 48.- P. 303-307.

Neubauer H., Birmingham P. A depressive syndrome responsive to Lithium // *J. nerv. ment. Dis.* 1976.- Vol. 163, N 4.- P. 276-281.

Niemegeers C.J.E., Awouters F., Janssen P.A.J. Antagonisme de la serotonine implique dans l'effet antipsychotique // *L'Encephale.* 1990.- N 16.- P. 147-151.

Nierenberg A.A. Treatment-resistant depression in the age of serotonin // *Psychiat. Ann.* 1994.- Vol. 24, N 5.- P. 217-219.

Nolen W.A., Hoencamp E., Bouvy P.F., Hoffmans P.M.J. Reversible MAO-A inhibitors in resistant major depression // *Clin. Neuropharmacol.* 1993.- Vol. 16, Suppl. 2.- P. 69-76.

Norman T.R., Burrows G.D. Pain management: Analgetics, opioids and psychotropic drugs // *Anticonvulsants and other drugs in psychiatry / G.D.Burrows et al (Eds.).* - Elsevier; Amsterdam, 1987.- P. 385-398.

Norman T.R., Sartor D.M., McIntyre I.M. Clinical and experimental studies on the potentiation of antidepressant drugs by thyroid hormones // *Med. Sci. Res.* 1988.- N 16.- P. 545-550.

Noyes R. Beta-blocking drugs in anxiety disorders // *Antimanics, anticonvulsants and other drugs in psychiatry. Drugs in psychiatry. Vol. 4 / G.D.Burrows et al (Eds.).* - Elsevier; Amsterdam, 1987.- P. 219-245.

Noyes R., DuPont R.L., Pecknold J.C. et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from multicenter trial. II // *Arch. gen. Psychiat.* 1988.- Vol. 45.- P. 423-428.

- Nyth A.L., Gottfries C.G. The clinical efficacy of Citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders: A Nordic multicenter study // *Brit. J. Psychiat.*- 1990.- Vol. 157.- P. 894-901.
- Olie J.-P. Chronicisation des dépressions et dépressions résistantes // *Epsilon, N special de Congres Roumanie, Laboratoires boots-Dacoour*, 1987.- N 7.- P. 28-35.
- Ozdaglar A., Wiedemann K.I., Lauer C.J. et al. Brofaromine (CGP II305A) in the treatment of panic disorders // *Psychopharmacopsychiatry.*- 1989.- Vol. 22.- P. 211-212.
- Paoli F., Darcourt G., Corsa P. Note préliminaire sur l'action de l'Imipramine dans les états douloureux // *Revue de Neurologie.*- 1960.- N 2.- P. 503-504.
- Pare C.M.D., Sandler M. A clinical and biochemical study of a trial of Iproniazid in the treatment of depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*- 1959.- Vol. 22.- P. 247-251.
- Paykel E.S. Clinical treatment MAOI and RIMAs in dysthymia // *Spotlight.- Dysthymia in clinical practice.*- Basel, Hoffman La Roche Ltd, 1994.- P. 10-11.
- Pecknold J.C., McClure D.J., Appeltauer L. et al. Does Tryptophan potentiate Clomipramine in the treatment of agoraphobic and social phobic patients? // *Brit. J. Psychiat.*- 1982.- Vol. 140.- P. 484-498.
- Pecknold J. C., Swinson R.R., Kuch K., Lewis C.P. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from multicenter trial. III // *Arch. gen. Psychiat.*- 1988.- Vol. 45.- P. 429-436.
- Persad E., Rakoff V. Use of drugs in psychiatry / A handbook; H. Huber Publishers. Toronto, N. Y., Bern, Stuttgart, 1987.- 157 p.
- Petit M., Dollfus S. Effets biologiques et thérapeutiques des neuroleptiques // *Psychol. Med.*- 1987.- Vol. 19, N 11.- P. 2131-2151.
- Petrowitsch N. Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie.- 2 Aufl.- Basel, 1968.- 132 S.
- Petty F. The depressed alcoholic: Clinical features and medical management // *Gen.hosp.Psychiat.*- 1992.- N 14.- P. 458-464.
- Philipp M., Maier W. Psychopathologische Prädiktion des ambulanten Doxepin-Response // *Nervenarzt.* - 1988. - Bd 59.- S. 282-387.
- Phillips K.A. Body dysmorphic disorder: The distress of imagined ugliness // *Amer.J.Psychiat.*- 1991.- Vol. 148.- P. 1138-1149.
- Pichot P. History of neurasthenia // *Problems of psychiatry in general practice / M.Gastpar, P.Kielholz (Eds.)*- 1991.- P. 16-20.
- Pies R. Atypical depression // *Handbook of clinical psychopharmacology.* - J.P.Tupin et al (Eds.)- 2nd ed.- Northvale, N.J., Aronson, 1988.- P. 329-356.
- Pies R.W., Shader R.I. Approaches to the treatment of depression // *Manual of psychiatric therapeutics.* - R.I.Shader (Ed.)- 2nd ed.- Washington, D.C., 1994.- P. 217-246.
- Pigott T.A., Pato M.T., Bernstein S. et al. Controlled comparisons of Clomipramine and Fluoxetine in the treatment of OCD: Behavioural and biological results // *Arch. gen. Psychiat.*- 1990.- Vol. 47.- P. 926-932.
- Pilowsky I. Abnormal illness behaviour (dysnosognosia) // *Psychother. Psychosomatics.*- 1986.- Vol. 46.- P. 76-84.
- Pinder R.M. Mianserin: Pharmacological and clinical correlates // *Nord.Psykiatr.Tidsskr.*- 1991.- Vol. 45, N 24 (Suppl.)- P. 13-26.

Poinso Y., Gouvernet J., Sambuc R. Etude multicentrique en double insu Sulpiride versus Toloxatone dans les depression reactionnelles avec somatisations en medecine generale // Sem.Hop.Paris.- 1988.- Vol. 64.- P. 1202-1205.

Pokorny A.D. Prediction of suicide in psychiatric patients: Report of a prospective study // Arch. gen. Psychiat.- 1983.- Vol. 40.- P. 249-257.

Poldinger W. Compendium of psychopharmacotherapy. - Roche.- Basle, 1984.- 203 p.

Poldinger W. Larvierte Depression // Dtsch.Alrzehl. - 1974.- Bd. 71.- S. 1317-1322.

Pope H.G., Hudson J.I., Jonas J.M. et al. Bulimia treated with Imipramine: A placebo-controlled, double-blind study // Amer. J. Psychiat.- 1983.- Vol. 140.- P. 554-558.

Pope H.G., Jonas J.M., Hudson J.I. The validity of DSM-III borderline personality disorder: A phenomenologic, family history, treatment response, and long-term follow-up study // Arch.gen.Psychiat. - 1983. - Vol. 30.- P. 23-30.

Porter R.W., Ralston S.H. Pharmacological management of back pain syndromes // Drugs.- 1994.- Vol. 48, N 2.- P. 189-198.

Post R.M. Time course of clinical effects of Carbamazepine: Implications for mechanisms of action // J. clin. Psychiat.- 1988. - Vol. 49, N 4.- P. 35-46.

Post R.M., Gerner R.H., Carman J.S. et al. Effects of a dopamine agonist Piribedil in depressed patients: Relationship of retreatment HVA to antidepressant response // Arch. gen. Psychiat.- 1978.- Vol. 135.- P. 907-912.

Post R.M., Weiss S.K.B., Leverich G., Ketter T.A. Modeling of affective illness: Implications for treatment // Depression as a lifetime disorder. Proceedings from a Lundbeck symposium in Washington, D.C. - J.Mendlewicz, A.Glassman (Eds.).- Lundbeck, 1994.- P. 29-51.

Potter W.Z., Rudorfer M.V., Manji H. The pharmacological treatment of depression // N.E.J.Med.- 1991. - Vol. 325, N 9.- P. 633-642.

Powell B.J., Read M.R., Penick E.C. et al. Primary and secondary depression in alcoholic men: An important distinction? // J. clin. Psychiat.- 1987.- Vol. 48, N 3.- P. 98-101.

Prange A.J., Wilson I.C., Lara P.P., Alltop L.B. Effects of thyrotropin-releasing hormone in depression // The thyroid axis, drugs, and behaviour. - A.J.Prange (Ed.).- N. Y.: Raven Press, 1974.- P. 135-145.

Price L.H., Charney D.S., Delgado P.L., Meninger A.R. Lithium and serotonin function: Implications for the serotonin hypothesis of depression // Psychopharmacol. - 1990. - Vol.100.- P. 3-12.

Price L.H., Charney D.S., Delgado P.L. et al. Clinical data on the role of serotonin in the mechanisms of action of antidepressant drugs // J. clin. Psychiat.- 1990.- Vol. 51, N 4 (Suppl.).- P. 44-50.

Price L.H., Charney D.S., Heninger G.R. Effects of Trazodone treatment on serotonergic function in depressed patients // Psychiat. Res.- 1988.- Vol. 24.- P. 165-175.

Price L.H., Charney D.S., Heninger G.R. Efficacy of Lithium-Tranlycypromine treatment in refractory depression // Amer. J. Psychiat.- 1985.- Vol. 142.- P. 619-623.

Prien R.F., Klett C.J., Caffey E.M. Lithium carbonate and Imipramine in the prevention of affective disorders // Arch. gen.Psychiat.- 1973.- Vol. 29.- P. 420-425.

Prien R.F., Kupfer D.J. Continuation drug therapy for major depressive episode: How long should it be maintained? // Amer.J.Psychiat.- 1986.- Vol. 143.- P. 18-23.

- Prien R.F., Kupfer D.J., Minsky P.A. et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders // *Arch.gen.Psychiat.*- 1984.- Vol. 41.- P. 1096.-1104.
- Priest R.G., Schmid-Burgk W. Moclobemide in the treatment of depression // *Rev.contemp.Pharmacother.*- 1994.- N 5.- P. 35-43.
- Prosser E.S., Czernansky J.G., Kaplan J. et al. Depression, parkinsonian symptoms and negative symptoms in schizophrenics treated with neuroleptics // *J.nerv.ment.Dis.*- 1987.- Vol. 175.- P. 100-107.
- Quitkin F.M. SSRIs in atypical depression // *Symposium on strategies in psychopharmacology.*- Paris, 1992.- P. 26-28.
- Quitkin F.M., Harrison W. et al. Response to Phenelzine and Imipramine in placebo nonresponders with atypical depression // *Arch. gen. Psychiat.*- 1991.- Vol. 48.- P. 319-323.
- Quitkin F.M., Rabkin J.B., Ross D. et al. Duration of antidepressant drug treatment: What is an adequate trial? // *Arch. gen. Psychiat.*- 1984.- Vol. 41.- P. 238-245.
- Quitkin F.M., Rifkin A., Klein D.F. Prophylaxis of affective disorders // *Arch. gen. Psychiat.*- 1976.- Vol. 33.- P. 337-341.
- Rachman S. Obsession, responsibility and guilt // *Behav. Res. Ther.*- 1993.- Vol. 31, N 2.- P. 149-154.
- Radmayr E. Comparative effects of Minaprine and Maprotiline in depressed inhibited patients. A double-blind study // *Minaprine - a new psychotropic drug active in affective disorder.*- Sanofi research, Vienna, 1984.- P. 55-62.
- Ramsey T.A., Mendels J. Lithium in the acute treatment of depression // *Handbook of Lithium therapy.* - F.N.Johnson (Ed.)- MTP Press; Lancaster, 1980.- P. 17-25.
- Rasmussen S.A., Tsuang M.T. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: A review // *J.clin.Psychiat.* - 1984.- Vol. 45.- P. 450-457.
- Ravindran A.V., Bialik R.J., Lapierre Y.D. Therapeutic efficacy of specific serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in dysthymia // *Can. J. Psychiat.*- 1994.- Vol. 39.- P. 21-26.
- Reifler B.V., Larson E., Hanley R. Coexistence of cognitive impairment and depression in geriatric outpatients // *Amer. J. Psychat.*- 1982.- Vol. 139.- P. 623-626.
- Reimber F.W., Wood D.R., Byerley B. et al. Characteristics of responders to Fluoxetine // *Psychopharmacol. Bull.*- 1984.- Vol. 20.- P. 70-72.
- Renynghé J. L'anafranil (G34586) dans l'obsession // *Actaneurol.belg.*- 1968.- Vol. 68, N 10.- P. 787-792.
- Reynolds C.M., Merry J., Coppen A. Prophylactic treatment of alcoholism by Lithium Carbonate: A controlled study // *Lancet.*- 1976.- P. 481-482.
- Richelson E. Side effects of old and new generation antidepressants: A pharmacologic framework // *J. clin. Psychiat.*- 1991.- Vol. 9(1), N 5.- P. 13-19.
- Rimon R. Depression in rheumatoid arthritis // *Ann. clin. Res.*- 1974.- N 6.- P. 171-175.
- Risch S.C. Interfaces of psychopharmacology and cardiology // *J. clin. Psychiat.*- 1981.- Vol. 42.- P. 47-59.
- Robertson M.M., Trimble M.R. Major tranquillizers used as antidepressants // *J. affect. Disord.*- 1982.- N 4.- P. 173-193.
- Robertson M.M., Trimble M.R. Depressive illness in patients with epilepsy: A review // *Epilepsia.*- 1983.- Vol. 24, N 2 (Suppl.)- P. 109-116.

- Robinson D.S., Nies A., Ravaris C.L. et al. Clinical pharmacology of Phenelzine: MAO activity and clinical response // *Arch. gen. Psychiat.* 1978.- Vol. 35.- P. 629-635.
- Robinson R.G., Starr L.B., Price T.R. A two year longitudinal study of mood disorders following stroke: Prevalence and duration at 6 months follow-up // *Brit. J. Psychiat.* 1984.- Vol. 144.- P. 256-262.
- Rosenthal J., Hemlack C., Hellerstein D.J. et al. A preliminary study of serotonergic antidepressant in treatment of dysthymia // *Prog. Neuropsychopharmacol. biol. Psychiat.* 1992.- Vol. 16.- P. 933-941.
- Rosenthal N.E., Sack D.A., Carpenter C.J. et al. Antidepressant effects of light in seasonal affective disorder // *Amer. J. Psychiat.* 1985. Vol. 142, N 2. P. 163-170.
- Ross E.D., Rush A.J. Diagnosis and neuroanatomical correlates of depression in brain-damaged patients: Implications for neurology of depression // *Arch. gen. Psychiat.* 1981.- Vol. 38.- P. 1344-1354.
- Roth M. Depression and affective disorder in later life // *The origine of depression: Current concepts and approaches.* J. Angst (Ed.). - Dahlem Konferenzen; Berlin: Springer-Verlag, 1983.- P. 39-75.
- Rouillon F., Chignon J.M. Psychiatric comorbidity of anxiety disorders in the year 2000: Controversies and perspectives.- Proceedings of the meeting held in Paris 9 June 1992.- J.A.Costa-e-Silva (Ed.).- P. 26-34.
- Rouillon F., Philips R., Serrurier et al. Reclutes de depression unipolaire et efficacite de la Maprotiline // *Encephale.* 1989.- Vol. 15.- P. 527-534.
- Roy A. Suicide in chronic schizophrenia // *Brit. J. Psychiat.* 1982.- Vol. 141.- P. 171-180.
- Roy A., Dejong J., Lamparski D. et al. Depression among alcoholics: Relationship to clinical and cerebrospinal fluid variables // *Arch.gen.Psychiat.* 1991.- Vol. 48 N 5.- P. 428-436.
- Rundell J.R., Wise M.G. Causes of organic mood disorder // *J. Neuropsych. clin. Neurosci.* 1989.- Vol. 1.- P. 398-400.
- Rush A.J., Giles D.E., Schlessler M.A. et al. The inventory for depressive symptomatology (IDS): Preliminary findings // *Psychiat. Res.* 1986.- Vol. 18.- P. 65-87.
- Rush A.J., Roffwang H.P., Giles D.E et al. Psychobiological predictors of antidepressant drug response // *Pharmacopsychiatry.* 1983.- Vol. 16, N 6.- P. 192-194.
- Rzewuska M., Angst J. Aspects of the course of bipolar manic-depressive and schizo-affective psychoses // *Arch.psychiat. nerv. Krankl.* 1982.- Bd. 231.- S. 487-501.
- Sacchetti E., Smeraldi E., Bellodi L. et al. Noxiptilin and masked depression // *Agressologie.* 1978.- Vol. 19.- P. 59-63.
- Sachar E. Disorders of feeling: Affective disorders // *Principles of neural science.* E. Kandel, J. F. Schwatz (Eds.).- N. Y. Elsevier, 1985.- P. 717-726.
- Salzman C., Schneider L., Lebowitz B. Antidepressant treatment of very old patients // *Amer. J. geriatr. Psychiat.* - 1993.- N 1.- P. 21-29.
- Satel S.L., Nelson J.C. Stimulants in the treatment of depression: A critical overview // *J. clin. Psychiat.* 1989.- Vol. 50.- P. 241-249.
- Sartorius N. Phenomenology and classification of neurasthenia // *Problems of psychiatry in general practice / M.Gastpar, P. Kielholz (Eds.)* 1991.- P. 21-28.
- Saunders J.B. Drug treatment in alcoholism // *Antimanics, anticonvulsants and other drugs in psychiatry.* - Elsevier; Amsterdam, 1987. - P.343-370.

- Schaffer C.B., Doulon P.T., Bittle R.M. Chronic pain and depression: A clinical and family history survey // *Amer. J. Psychiat.*- 1980.- Vol. 37.- P. 118-120.
- Schatzberg A.F. Dosing strategies for antidepressant agents // *J. clin. Psychiat.*- 1991.- Vol. 52, N 5 (Supl.)- P. 14-20.
- Schatzberg A.F., Ballenger J.C. Decision for clinician in the treatment of panic disorder: When to treat, which treatment to use, and how long to treat // *J. clin. Psychiat.*- 1991.- Vol. 52 (Suppl.) - P. 26-31.
- Schildkraut J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence // *Amer. J. Psychiat.*- 1965.- Vol. 122.- P. 509-522.
- Schilgen B., Tolle R. Partial sleep deprivation as therapy for depression // *Arch.gen.Psychiat.*- 1980.- Vol.37.- P. 267-271.
- Schleifer S.J., Macai-Hinson M.M., Coyle D.A. et al. The nature and course of depression following myocardial infarction // *Arch. inter. Med.*- 1989.- Vol. 149.- P. 1785-1789.
- Schmauss M., Meller I. Die "therapieresistente" Depression - Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten // *Psychiat.Prax.*- 1989.- Bd 16.- S. 101-108.
- Schmidt A.W., Peroutka S.J. Antidepressant interaction with 5-hydroxytryptamine 3 receptor binding sites // *Eur. J. Pharmacol.*- 1989.- Vol. 163.- P. 397-398.
- Schmit-Letscher M.C. Experimentation clinique du Vagran 50 // *Act.Psychiat.ripues.*- 1978.- N 3.- P. 82-83.
- Schmitt W. Zur Frage des psychopathologischen Strukturwandels pharmakotherapierter endogener Psychosen // In: *Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie* / M.Kranz, K.Heinrich (Hrsg.)- Stuttgart, 1967.- S. 68-77.
- Schneider K. *Klinische Psychopathologie.* - Stuttgart, 1959.
- Schottenfeld R.S., O'Malley S.S., Smith S.S. et al. Clinical note: Limitations and potential hazards of MAOIs for the treatment of depressive symptoms in abstinent alcoholics // *Amer. J. Drug Alcohol. Abuse.*- 1989.- Vol. 15, N 3.- P. 339-344.
- Schuckit M.A. Genetics and the risk for alcoholism // *JAMA.*- 1985.- N 254.- P. 2614-2617.
- Schulberg H.C., Burns B.J. Mental disorders in primary care: Epidemiologic, diagnostic and treatment research directions // *Gen. hosp. Psychiat.*- 1988.- N 10.- P. 79-87.
- Schuster M. Psychiatric manifestations of gastrointestinal disorders // *Psychiatric presentations of medical illness: Somatopsychic disorders, 1980.*- P. 192-196.
- Scotto J.-C. Etude multicentrique: La Fluoxetine en pratique quotidienne // *Avancee medicale.*- 1990.- N 9.- P. 310.
- Seeman M.V., McGee H. Treating depression in schizophrenic patients // *Amer.J.Psychother.*- 1982.- Vol. 36, N 1.- P. 14-22.
- Seliger G.M., Hornstein A., Flax J. et al. Fluoxetine improves emotional incontinence // *Brain Inj.* - 1992.- N 6.- P.267-270.
- Seth R., Jennings A.L., Bindman J. et al. Combination treatment with noradrenalin and serotonin re-uptake inhibitors in resistant depression // *Brit.J.Psychiat.*- 1992.- Vol. 161.- P. 562-565.
- Shader R.I. *Manual of psychiatric therapeutic.* - 2nd ed.- Little Brown and Comp. (Inc.) - Washinton, D.C., 1994. - 378 p.
- Shank R.P., Gardocki J.F., Schneider C.R. et al. Preclinical evaluation of MC N-5707 as a potential antidepressant // *J. Pharmacol. Exp. Therap.*- 1987.- Vol. 242.- P. 74-84.

- Shapira D.R., Quitkin F.M., Fleiss J.L. Response to maintenance therapy in bipolar illness. Effect of index episode // *Arch. gen. Psychiat.* 1989. Vol. 46. P. 401-405.
- Shea M.T., Glas D.R., Pilkonis P.A. et al. Frequency and implications of personality disorders in a sample of depressed outpatients // *J. Pers. Dis.* 1987. N 1. P. 27-42.
- Sheehan D.V., Soto S. Recent developments in the treatment of panic disorder // *Acta psychiat.scand.* 1987. Vol. 76 (Supl.). P. 75-83.
- Shopsin B. Bupropion's prophylactic efficacy in bipolar affective illness // *J. clin. Psychiat.* 1983. Vol. 44. P. 163-169.
- Siever L.J., Uhde T.W., Murphy D.L. Possible subsensitization of alpha-2 adrenergic receptors by chronic MAO inhibitor treatment in psychiatric patients // *Psychiat. Res.* 1982. Vol. 6. P. 293-302.
- Sigwald J., Raymondend C. Traitement des etats depressifs par la Chlorimipramine (G34.586) administree en perfusion veineuse lentes // *Presse med.* 1966. N 74. P. 28-29.
- Silver H., Blacker M., Weller M.P.I., Lerer B. Treatment of chronic schizophrenia with Cyproheptadine // *Biol.Psychiat.* 1989. Vol. 25. P. 502-504.
- Silver H., Nassor A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: An add on double-blind placebo-controlled study // *Biol.Psychiat.* 1992. Vol. 31. P. 698-704.
- Simon P., Lecrubier Y., Jouvent R. et al. Experimental and clinical evidence of the antidepressant effect of a beta-adrenergic stimulant // *Psychol. Med.* 1978. N 8. P. 335-338.
- Sindrup S.H. Antidepressants in pain treatment // *Nord. J. Psychiat.* 1993. Vol. 47 (Suppl. 30). P. 67-73.
- Siris S.G., Harmon G.K., Endicott J. Postpsychotic depressive symptoms in hospitalized schizophrenic patients // *Arch. gen. Psychiat.* 1981. Vol. 38, N 10. P. 1122-1123.
- Sloan R.L., Brown K.W., Pentland B. Fluoxetine as a treatment for emotional lability after brain injury // *Brain Inj.* 1992. N 6. P. 315-319.
- Small G.W. Recognition and treatment of depression in the elderly // *J.clin.Psychiat.* 1991. Vol.52, N 6 (Supl.). P. 11-22.
- Smirne S. Sleep studies with Minaprine // *Minaprine - a new psychotropic drug active in affective disorders.* Sanofi research., Vienna, 1984. P. 73-84.
- Smith A.L., Weissman M.M. Epidemiology // *Handbook of affective disorders* / E.Paykel (Ed.); Edinburg: Churchill Livingstone, 1992. P. 111-129.
- Smith W.T., Glaudin V., Panagides J. et al. Mirtazapine vs Amitriptyline vs placebo in the treatment of major depressive disorder // *Psychopharmacol. Bull.* 1990. N 26. P. 191-196.
- Spar J.E. Psychopharmacology of Alzheimer's disease // *Psychiat. Ann.* 1984. N 14. P. 186-18.
- Spencer P.S.J. Review of the pharmacology of existing antidepressants // *Brit. J. clin. Pharmacol.* 1977. Vol.4. P. 57-68.
- Spiker D.G., Dealy R.S., Hanin I. et al. Treating delusional depressives with Amitriptyline // *J.clin.Psychiat.* 1986. Vol. 47. P. 243-246.
- Standish-Barry M.M., Bouras N., Bridges P.K. et al. A randomized double blind group comparative study of Sulpiride and Amitriptyline in affective disorder // *Psychopharmacology.* 1983. Vol. 81. P. 258-260.

- Stein M., Rickels K., Weise C.C. Maintenance therapy with Amitriptyline: A controlled trial // *Amer. J. Psychiat.* 1980. - Vol. 137. - P. 370-371.
- Stern M.J., Pillsbury J.A., Sonnonberg S.M. Postpsychotic depression in schizophrenics // *Compr.Psychiat.* 1972. - N 13. - P. 519-598.
- Stern W.C., Harto-Truax H., Bauer N. Efficacy of Bupropion in tricyclic-resistant or intolerant patients // *J.clin.Psychiat.* 1983. - Vol. 44, N 5. - P. 148-152.
- Sternbach H. The serotonin syndrome // *Amer.J.Psychiat.* 1991. - Vol. 148. - P. 705-713.
- Sternbach R. Pain and depression // *Somatic manifestations of depressive disorders* / A.Kiev (Ed.). - Excerpta Med; N.Y., 1974.
- Stewart J.W., Quitkin F.M., McGrath P.J. et al. Social functioning in chronic depression: 6 weeks of antidepressant treatment // *Psychiatry Res.* 1988. - Vol. 25 - P. 213-222.
- Stone A., Pearlstein T., Brown W. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome // *Psychopharmacol. Bull.* 1990. - Vol. 26, N 3. - P. 331-335.
- Sugrue M.F. Do antidepressants possess a common mechanism of action? // *Biochem.Pharmacol.* 1983. - Vol. 32. - P. 1811-1817.
- Suominen J., Tamminen T., Elosuo R. et al. Efficacy and tolerance of Femoxetine and Imipramine in the treatment of depressive states. A randomized double-blind study // *Pharmacopsychiatry.* 1988. - Vol. 21. - P. 238-244.
- Strauss J.S., Carpenter W.T., Bartko J.J. The diagnosis and understanding of schizophrenia // *Schizophrenia Bull.* 1974. - N 11. - P. 61-76.
- Strian F., Heger R., Klicpera C. The course of depression for different types of schizophrenia // *Psychiat.clin.* 1981. - Vol. 14. - P. 205-214.
- Stromgren E. Influence of somatic treatment effects on psychiatric theories // *Theoretical problems of modern psychiatry. Internat. symposium, Moscow, May 11-12, 1982, Sandoz.* - P. 83-89.
- Surtees P.G., Miler P.M., Ingham J.C. et al. Life events and the onset of affective disorder. A longitudinal general population study // *J.affect.Disord.* 1986. - N 10. - P. 37-50.
- Swedo S.E. Obsessive-compulsive disorder and developmental disabilities // *OCD Spectrum disorder: Theory and treatment* / M.A.Jenike (mod). Proceedings of symposium held in APA annual meeting, Philadelphia, 22 May 1994. - p. 34-40.
- Swedo S.E., Leonard H.L. Trichotillomania - an obsessive-compulsive spectrum disorder? // *Psychiat. clin. N. Amer.* 1992. - Vol. 15, N 4. - P. 77-790.
- Tanum L. Combination therapy with antidepressants // *Abstract. Management of treatment-resistant depression. Proceedings of satellite symposium / H.J.Moller (Ed.). - 9 World Congress of WPA, Rio de Janeiro, 1993. - P. 7.*
- Tavoni A., Vitali C., Bomardieri S., Pasero G. Evaluation of 5-adenosilmetionine in primary fibromyalgia. A double-blind crossover study // *J. Gen. Med.* 1987. - N 83 (Suppl. 5A). - P. 107-110.
- Tesar G.E., Rosenbaum J.F., Pollack M.N. et al. Clonazepam versus Alprazolam in the treatment of panic disorder // *J. clin. Psychiat.* 1987. - Vol. 48, N 10 (Suppl.). - P. 16-19.
- Thase M.. Relapse and recurrence in unipolar major depression: Short-term and long-term approaches // *J. clin. Psychiat.* 1990. - Vol. 51 (Suppl.). - P. 51-57.
- Theohan C., Fisher-Cornelissen K., Akesson H.O. et al. Bromocriptine as an antidepressant: Double-blind comparative study with Imipramine in psychogenic and endogenic depression // *Curr. ther. Res.* 1982. - Vol. 30. - P. 830-842.

Thoren P., Asberg M., Bertilsson L. et al. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial // *Arch. gen. Psychiat.*- 1980.- Vol. 37. P. 1281-1294.

Till E., Vuckovic S. Uber den Einfluss der thymoleptischen Behandlung auf der Verlauf endogener Depression // *Int. Pharmacopsychiat.*- 1970.- N 4. P. 210-219.

Tollefson G.D., Souetre E., Thomander L., Potvin J.H. Comorbid anxious signs and symptoms in major depression: Impact on functional work capacity and comparative treatment outcomes // *Intern. clin. Psychopharmacol.*- 1993.- Vol. 8, N 4.- P. 281-292.

Tondo L., Laddomada P., Serra G. et al. Rapid cyclers and antidepressants // *Pharmacopsychiatry.*- 1981.- Vol. 16, N 2.- P. 119-123.

Turkington R.W. Depression masquerading as diabetic neuropathy // *JAMA.*- 1980.- Vol. 243, N 11.- P. 1147-1150.

Turner J.A., Romano J.M. Self-report screening measures for depression in chronic pain patients // *J. clin. Psychol.*- 1984.- Vol. 40, N 4.- P. 909-913.

Tyrer P., Mardsen C.A., Casey P. Clinical efficacy of Paroxetine in resistant depression // *J. Psychopharmacol.*- 1987.- N 4.- P. 251-257.

Van Ameringen M., Mancini C., Streiner D.L. Fluoxetine efficacy in social phobia // *J. clin. Psychiat.*- 1993.- Vol. 54.- P. 27-32.

Vandel B., Allers G. Facteurs de variations pharmacocinetiques des antidepressants. Autour de la depression // *Confront. psychiat.*- 1989.- N speciale.- P. 165-172.

Van Harten J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors // *Clin. Pharmacokinet.*- 1993.- Vol. 24, N 3.- P. 203-220.

Van Hiele L.J. L-5-hydroxytryptophan in depression: The first substitution therapy in psychiatry? // *Neuropsychobiology.*- 1980.- N 6.- P. 230-240.

Van Kammen D.P., Alexander P.E., Bunney W.E. Lithium treatment in post-psychotic depression // *Brit. J. Psychiat.*- 1980.- Vol. 136.- P. 479-485.

Von Knorring L., Perris C., Eisemann M. et al. Pain as a symptom in depressive disorder // *Pain.*- 1983.- N 15.- P. 19-26.

Van Moffaert M., Dierick M., De Meulemeester F et al. Treatment of depressive anxiety states associated with psychosomatic symptoms. A double-blind multicentre clinical study: Mianserin versus Melitracen-Flupentixol // *Acta psychiatr. belg.*- 1983.- Vol. 83.- P. 525-539.

Van Praag H. Neurotransmitters and depression // *Handbook of psychiatry and endocrinology* / P.J. Beaumont, G. Burrows (Eds.) - Amsterdam, 1982.- P. 267-290.

Van Putten T., Marder S.R. Behavioural toxicity of antipsychotic drugs // *J. clin. Psychiat.*- 1987.- Vol. 48.- P. 13-18.

Van Vliet I.M., den Boer A.E., Westenberg H.G.M. Psychopharmacological treatment of social phobia: A controlled study with Moclobemide and Phenelzine // *Brit. J. Psychiatry*- 1992.- Vol. 161.- P. 353-360.

Versiani M., Nardi A.E., Mundim F.D. et al. Pharmacotherapy of social phobia: A controlled study with Moclobemide and Phenezine // *Brit. J. Psychiatry*- 1992.- Vol. 161.- P. 353-360.

Villeneuve A. Trimipramine. 25 ans d'experience clinique mondiale: bref survol // *Autochton de la depression.*- *Confr. Psychiatr.*- 1989.- N special.- P. 443-452.

Vogel W., Klaiber E.L., Brovermann D.M. A comparison of the antidepressant effects of a synthetic androgen (Mesterolone) and Amitriptyline in depressed men // *J. clin. Psychiatry*- 1985.- Vol. 46.- P. 6-8.

- Von Knorring L. The pathogenesis of chronic pain syndromes // *Nord. J. Psychiat.*- 1989.- Vol. 43 (Suppl. 20).- P. 35-41.
- Waldmeier P.C., Glatt A., Jackel J., Bittiger H. Brofaromine: A monoamine oxidase-A- and serotonin uptake inhibitor // *Clin. Neuropharmacol.*- 1993.- Vol. 16, Suppl.2.- P. 19-24.
- Walsh B.T., Stewart J., Wright L. et al. Treatment of bulimia with monoamine oxidase inhibitors // *Amer. J. Psychiat.*- 1982.- Vol. 139, N 12.- P. 1629-1630.
- Watts C.H. A long-term follow-up of mental hospital admissions from a rural community // *J. Roy. Coll. gen. Pract.*- 1970.- N 20.- P. 79-89.
- Wehr T.A., Sack D.A., Rosenthal N.E., Cowdry R.W. Rapid cycling affective disorder: Contributing factors and treatment responses in 51 patients // *Amer. J. Psychiat.* - 1988.- Vol.145, N 2.- P. 179-184.
- Wehr T.A., Wirz Justice A., Goodwin F.K. et al. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant // *Science.*- 1979.- Vol. 206.- P. 710-713.
- Weilburg J.B., Rosenbaum J.F., Biederman J. et al. Fluoxetine added to non MAOI antidepressants converts nonresponders to responders // *J. clin. Psychiat.*- 1989.- Vol. 50.- P. 447-449.
- Weingartner H., Buchsbaum M.S., Linnoila M. Zimelidine effects on memory impairments produced by ethanol // *Life Sci.*- 1983.- Vol. 33, N 2.- P. 2159-2163.
- Weissman M.M. Panic disorder: Impact on quality of life // *J. clin. Psychiat.*- 1991.- Vol. 52, N 2 (Suppl.)- P. 6-8.
- Weissman M.M., Leaf P.J., Tischler G.L. et al. Affective disorders in five United States communities // *Psychol. Med.*- 1988.- Vol. 18.- P. 141-153.
- Weissman M.M., Myers J.K. Clinical depression in alcoholism // *Amer. J. Psychiat.*- 1980.- Vol. 137.- P. 372-373.
- Weitbrecht H.J. Die chronische Depression // *Wien.Zschr. Nervenheilk.*- 1967.- Bd 24, N 4.- S. 265-272.
- Wells K.B., Golding J.M., Burman M.A. Affective substance use and anxiety disorders in persons with arthritis, diabetes, heart disease, high blood pressure, or chronic lung conditions // *Gen. hosp. Psychiat.*- 1989.- N 11.- P. 320-327.
- Welz R., Vossing G. Suicide in the aged: changes in the suicide figures of elderly patients in West Germany in the time frame 1953 to 1986 // *Nervenarzt.*, 1988.- Vol. 59.- P. 709-713.
- Wermuth C.G., Schlewer G., Bourgnignon J.J. et al. 3-aminopyridazine derivatives with atypical antidepressant, serotonergic and dopaminergic activities // *J.med.Chem.* - 1989.- Vol. 32.- P. 528-537.
- Wessely S. Chronic fatigue syndrome: Facts and fantasies // *Homeostasis in health and diseases.*- 1995.- Vol. 36, Suppl. 1, Part 1.- P. 45.
- West R. Depression.- Office of Health Economics, London, 1992.- 40 p.
- Westenberg H.G.M. Therapeutic options in panic disorder // *Controversies and conventions in panic disorder / Abstracts of AEP satellite symposium, 20 Sept. 1994.*- P. 15-17.
- White K., Simpson G. The combined use of MAOIs and tricyclics // *J. clin. Psychiat.*- 1984.- Vol. 457.- P. 67-69.
- WHO mental health collaborating centers. Pharmacotherapy of depressive disorders: A consensus statement // *J. affect. Disord.*- 1989.- Vol. 17.- P. 197-198.
- Wieck H.H. Veränderungen der Untergrundes und Durchgangs-Syndrome infolge psychotroper Pharmaka // *Med. Exper. (Basel).*- 1960.- Bd 2.- 106 S.

- Wilde M.I., Plosker G.L., Benfield P. Fluvoxamine. An update review of its pharmacology, and therapeutic use in depressive illness // *Drugs*. 1993. Vol. 45, N 5. P. 895-924.
- Wing R.R., Marcus M.D., Blair E.H. et al. Depressive symptomatology in obese adults with type II diabetes // *Diabetes Care*. 1990. Vol. 13, N 2. P. 170-172.
- Winokur G. Unipolar depression: Is it divisible into autonomous subtypes? // *Arch. gen. Psychiat.* 1979. Vol 36. P. 47-52.
- Winokur G., Cardoret R., Baker M., Dorzab J. Depression spectrum disease versus pure depressive disease // *Brit. J. Psychiat.* 1975. Vol. 127. P. 75-77.
- Wise T.N. The somatizing patient // *Ann.clin.Psychiat.* 1992. N 4. P. 9-17.
- Wittchen H.U., Von Zerssen D. Natural course of spontaneous remission of untreated anxiety disorders: Results of the Munich Follow up Study // *Panic and phobias / D.Von Zerssen, H.U.Wittchen (Eds.)*. - Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, N.Y., 1988.
- Woggon B. Prognose der Psychopharmakotherapie // *Forum der Psychiatrie / J.Glatzel et al (Eds.)*. - Enke Verlag; Stuttgart, 1983. S. 87-105.
- Wolf J.K., Santana H.B., Thorphy M. Treatment of "emotional incontinence" with Levotopa // *Neurology*. 1979. Vol. 29. P.1435-1436.
- Wolf S. Peptic ulcer // *Psychosomatics*. 1982. Vol. 23, N 11. P. 1101-1105.
- Wolkowitz J.M., Reus V.I., Manfredi F. et al. Ketoconazole administration in hypercortisolemic depression // *Amer.J.Psychiat.* 1993. Vol. 150. P. 810-812.
- Wood A. Pharmacotherapy of bulimia nervosa - experience with Fluoxetine // *Inter.clin.Psychopharmacol.* 1993. Vol. 8, N 4. P. 295-299.
- Woods S.W., Tesar G.E., Murray G.B., Gassen N.H. Psychostimulant treatment of depressive disorders secondary to medical illness // *J. clin. Psychiat.* 1986. Vol. 47. P. 12-15.
- Wootton L.W. The management of phobic disorders in general practice // *J. int. med. Res.* 1977. Vol. 5 (Suppl.), N 1. P. 24-31.
- Worrall E.P. Acute treatment of depression // *Depression and mania. Modern lithium therapy / F.S.Johnson (Ed.)*. - IRL Press; Oxford, 1987. P. 35-38.
- Wright G., Galloway L., Kim J. et al. Bupropion in the long-term treatment of cyclic mood disorders: Mood stabilizing effects // *J. clin. Psychiat.* 1985. Vol. 46. P. 22-25.
- Young J., Coleman A., Lader M. A controlled comparison of Fluoxetine and Amitriptyline in depressed out-patients // *Brit. J. Psychiat.* 1987. Vol. 151, N 9. P. 337-346.
- Zarifian E. Perspectives d'utilisation de la L-Dopa en psychiatrie. - These; Medecine, Paris, 1973. - 71 p.
- Zisook S. Efficacy of Bupropion // *J.clin.Psychiat.* 1993. Vol. 11, N 1. P. 20-29.
- Zisook S., Braff D.L., Click M.A. Monoamine oxidase inhibitors in the treatment of atypical depression // *J.clin.Psychopharmacol.* 1985. N 5. P. 131-137.
- Zisook S., Schuckit M.A. Male primary alcoholics with and without family histories of affective disorders // *J.Stud.Alcohol.* 1987. Vol. 48, N 4. P. 337-344.
- Zung W.W.K. A self-rating depression scale // *Arch.gen.Psychiat.* 1965. N 12. P. 63-70.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мосолов Сергей Николаевич, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии МЗ МП РФ и Федерального научно-методического центра терапии психических заболеваний МЗ МП РФ, председатель секции биологической терапии Российского общества психиатров, член Кураториума Восточно-Европейской секции Всемирной психиатрической Ассоциации (ВПА), член Европейской коллегии по нейропсихофармакологии (ЕКНП) и Европейской ассоциации психиатров (ЕАП). Автор более 100 научных работ в области хронобиологии и терапии аффективных расстройств, шизоаффективного психоза и шизофрении.

ABOUT THE AUTHOR

Mosolov Sergei Nikolaevich, Professor, M. D., Dr. Med. Sci.; Chief, the Department of Therapy of Mental Mental Disorders (Moscow Research Institute of Psychiatry) and the Federal Scientific Centre of Therapy of Mental Diseases (Russian Ministry of Public Health and Medical Industry); Chairman, Section of Biological Therapy of the Russian Society of Psychiatrists; Curatorium member of the East Europe WPA Section; Ordinary member of ECNP and AEP. Author of more than 100 papers on chronobiology and somatic therapy of affective, schizoaffective disorders and schizophrenia.

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

<i>Таблица 1.1.1 Сравнительная активность некоторых антидепрессантов по блокаде обратного захвата норадреналина по отношению к серотонину</i>	23
<i>Таблица 1.1.2 Сравнительная фармакологическая активность современных антидепрессантов (без ингибиторов МАО)</i>	24
<i>Таблица 1.1.3 Фармакологические свойства антидепрессантов и их вероятные клинические последствия</i>	29
<i>Таблица 1.2 Фармакодинамическая классификация антидепрессантов и средств с тимоаналептическими и психостимулирующими свойствами</i>	39
<i>Таблица 1.3 Современные антидепрессанты. Интервал суточных доз и период полувыведения из плазмы крови</i>	57
<i>Таблица 1.6.2 Сравнительный профиль побочных эффектов отдельных антидепрессантов</i>	70
<i>Таблица 1.6.1 Побочные эффекты антидепрессантов</i>	95
<i>Таблица 1.6.3 Возможные лекарственные взаимодействия, связанные с угнетением различных метаболизирующих изоэнзимов цитохрома P450 печени. (Crewe H.K. с соавт., 1992; Brosen K., 1993; Gram L.F., 1993; Van Harten J., 1993; Ciraulo D.A. с соавт., 1994)</i>	104
<i>Таблица 3.7.1 Сравнительная классификация тревожных и стрессовых расстройств по МКБ-10 и DSM-IV</i>	240
<i>Таблица 3.1.2 Шкала Гамильтона для оценки депрессии</i>	357
<i>Таблица 3.9.1 Сравнительная классификация соматоформных расстройств по МКБ-10 и DSM-IV</i>	437
<i>Таблица 3.10 Дифференциальная диагностика псевдодементной депрессии</i>	506
<i>Рис. 1.3 Нозологическая классификация и лечение депрессий (Kielholz P., 1965)</i>	47
<i>Рис. 3.5 Этапы (алгоритм) лечения терапевтически резистентной депрессии</i>	53
<i>Рис. 1.4.1 Клиническая классификация антидепрессантов</i>	66
<i>Рис. 1.4.2 Сравнительные спектры клинического действия антидепрессантов</i>	72
<i>Рис. 1.4.3 Связь антидепрессантов с другими классами психотропных средств</i>	75
<i>Рис. 1.5 Прогноз эффективности тимоаналептической терапии</i>	91
<i>Рис. 3.1.1 Дифференциально-диагностический алгоритм для депрессивных расстройств по МКБ-10</i>	223
<i>Рис. 3.1.2 Дифференциально-диагностический алгоритм для депрессивных расстройств по DSM-IV</i>	233
<i>Рис. 3.9.1 Дифференциально-диагностический алгоритм для соматоформных расстройств по DSM-IV</i>	438
<i>Рис. 3 Прогресс тимоаналептической терапии</i>	515

Лекарственные средства

Сердечно-сосудистые средства

● АДВЕРЗУТЕН 1/5	ПРАЗОЗИН
● ГЕМИТОН, ГЕМИТОН 0,075/0,3	КЛОНИДИН
● ДИЛАНАЦИН	ДИГОКСИН
● ДОПАМИН	АВД ДОПАМИН
● КОРДАНУМ, КОРДАНУМ 50 Т	АЛИНОЛОЛ
● КОРИНФАР, КОРИНФАР РЕТАРД, КОРИНФАР КАПЛИ	НИФЕДИПИН
● РАЛОФЕКТ, РАЛОФЕКТ 100/300/600 РЕТАРД	ПЕНТОКСИФИЛЛИН
● ТРИАМПУР КОМПОЗИТУМ	ТРИАМТЕРЕН, ГИДРОХЛОРТИАЗИД
● ФАЛИТОНЗИН 25/50/100	АТЕНОЛОЛ

Психотропные средства

● АЛЕМОКСАН	КЛОЗАПИН
● ГЕРФОНАЛ	ТРИМИПРАМИН
● ГИДИФЕН	КЛОМИПРАМИН
● КАССАДАН 0,25/0,5	АЛПРАЗОЛАМ
● МЕДАЗЕПАМ АВД	МЕДАЗЕПАМ
● ПЕТИЛИЛ	ДЕЗИПРАМИН
● РАДЕДОМ	НИТРАЗЕПАМ
● РАДЕПУР	ХЛОРДИАЗЕПОКСИД
● ФАУСТАН, ФАУСТАН 5	ДИАЗЕПАМ

Противосудорожные препараты

● АНТЕЛЕПСИН 0,25/1	КЛОНАЗЕПАМ
● КОНВУЛЬСОФИН	ВАЛЬПРОАТ-КАЛЬЦИЙ
● ФИНЛЕПСИН, ФИНЛЕПСИН 200 РЕТАРД/400 РЕТАРД	КАРБАМАЗЕПИН

Производитель:

Arzneimittelwerk Dresden GmbH
Postfach 010131, 01435 Radebeul, Germany

Экспортер:

GERMED Handelsgesellschaft mbH
Bruno-Taut-Str. 4, 12524 Berlin, Germany

Средства для наркоза

- ВЕЛОНАРКОН 0,1/0,5
 - РАДЕНАРКОН
- КЕТАМИН
ЭТОМИДАТ

Нестероидные противовоспалительные препараты

- РЕВОДИНА 25/50/75 СФ/50СУПП, 100 СУПП.
 - РЕВОДИНА РЕТАРД
- ДИКЛОФЕНАК

Ингибиторы холинэстеразы

- КАЛИМИН 60, КАЛИМИН ФОРТЕ
- ПИРИДОСТИГМИНА БРОМИД

Регуляторы моторной функции ЖКТ

- ЦЕРУКАЛ
- МЕТОКЛОПРАМИД

Противоязвенные средства

- АЛЬТРАМЕТ 200/200 ДИСП./400/800
- ЦИМЕТИДИН

Бронхолитические препараты

- КОНТРАСПАЗМИН
- КЛЕНБУТЕРОЛ

Пероральные гипогликемические препараты

- ГЛИБЕНКЛАМИД АВД
- ГЛИБЕНКЛАМИД

Ингибиторы протеолиза

- КОНТРИКАЛ 10.000
- АПРОТИНИН

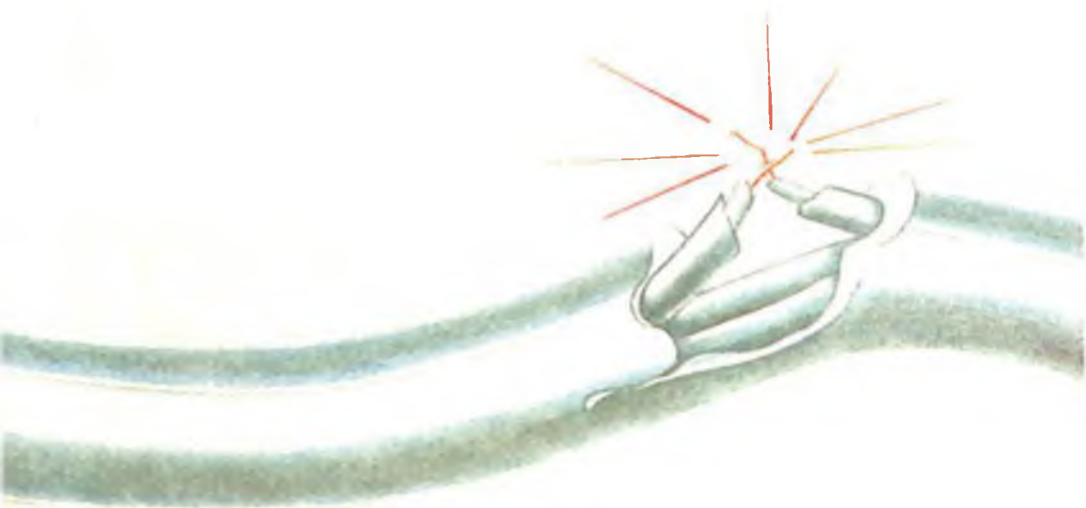
Противоопухолевые препараты

- МИТОКСАНТРОН АВД 10/25
- МИТОКСАНТРОН

Препараты, применяемые при остеопорозе

- КОРЕБЕРОН
- ФТОРИД-НАТРИЙ

117313 Москва, Ленинский пр. 95А, тел: 1324400, факс: 9362638
252034 Киев, ул. Прорезная 11, тел: 2285268, факс: 2280018
220050 Минск, ул. Карла Маркса 16, тел: 274912, факс: 273891
480009 Алматы, проспект Абая 153, комн. 21, тел./факс (3272) 416106
196128 Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская 21, тел: 2989520, 2960705, факс: 2989562



ФИНЛЕПСИН

ФИНЛЕПСИН 200 РЕТАРД

ФИНЛЕПСИН 400 РЕТАРД

КАРБАМАЗЕПИН

**Противоэпилептическое средство
с надежным спектром действия**

Оптимальная длительная терапия
при разных формах эпилепсии:

- Парциальные припадки со сложной симптоматикой
- Парциальные припадки с простой симптоматикой
- Большая эпилепсия (grand mal), в особенности
фокального генеза
- Смешанные формы эпилепсии

Кроме того,

- Невралгия тройничного нерва
- Предотвращение припадков при алкогольном
абстинентном синдроме в стационарных условиях

ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH

AWD

Ein Unternehmen der ASTAMed



АНТЕЛЕПСИН 0,25 АНТЕЛЕПСИН 1

КЛОНАЗЕПАМ

Противоэпилептическое средство

- Обладает противосудорожным свойством
- Применяется при эпилептических припадках у детей грудного, раннего и школьного возраста
- Применяется при эпилептических фокальных припадках у взрослых



МЕДАЗЕПАМ АВД

медазепам

Мягкодействующий транквилизатор
бензодиазепинового ряда,
который оказывает:

- Сильное анксиолитическое действие
- Умеренный снотворный эффект
- Слабый миорелаксирующий эффект
- Едва выраженное седативное действие

МЕДАЗЕПАМ АВД применяется при:

- Острых и хронических состояниях страха, эмоциональной напряженности и возбуждения
- Психогенных нарушениях функций органов
- В гериатрии для устранения состояний спутанности сознания в ночное время