

Психопатологический и психофармакологический методы в психиатрии

В.В. Калинин

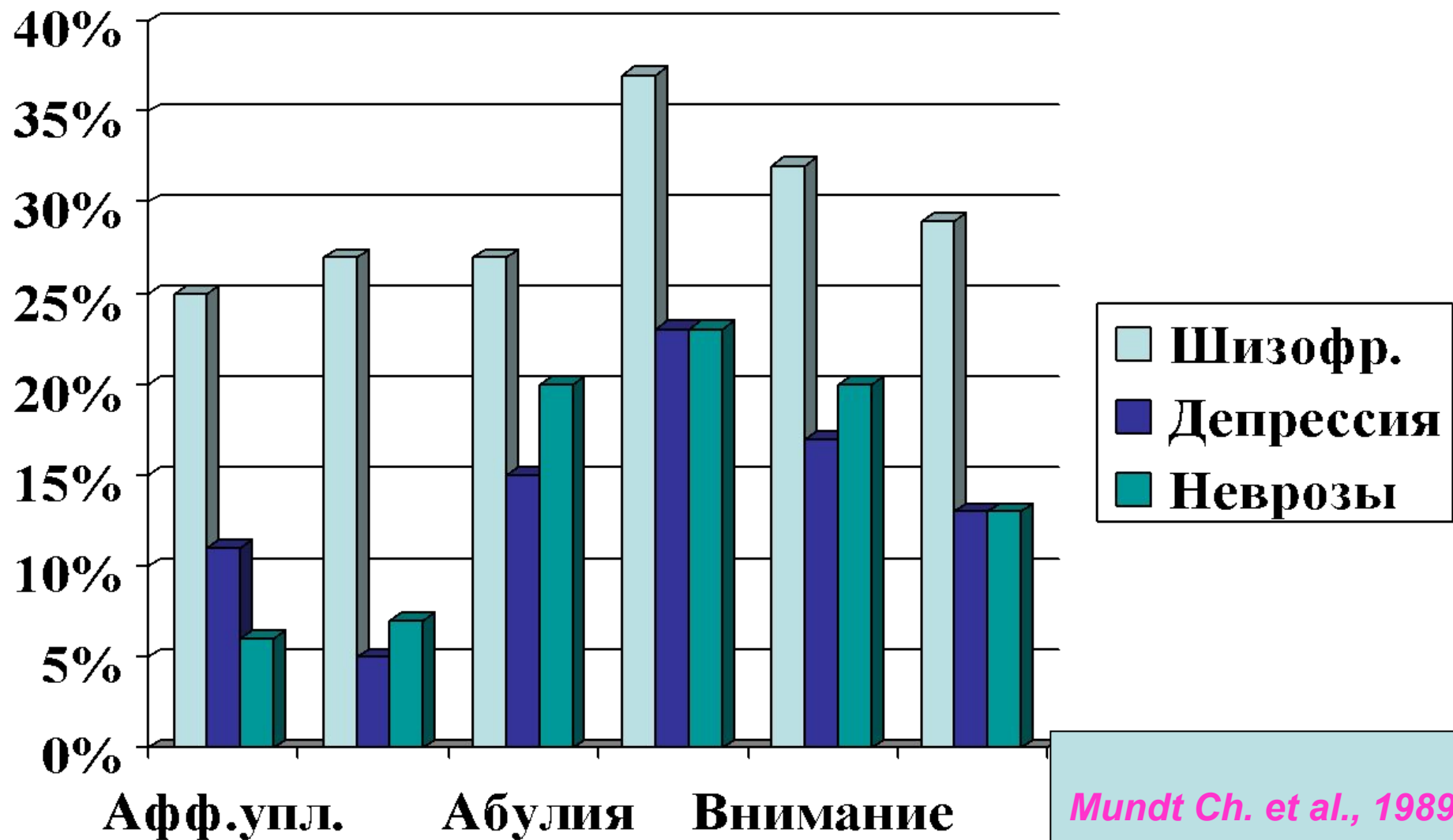
Задачи психопатологического метода

- 1) Метод общей психопатологии – это основа психиатрической диагностики
- 2) метод служит:
 - А) для выделения ведущей психопатологической симптоматики у конкретного больного и квалификации синдрома
 - В) для диагностики и построения прогностических суждений
 - С) для выбора адекватной психофармакотерапии

Позитивная и негативная психопатологическая симптоматика

- 1) Позитивная и общая психопатологическая симптоматика хорошо описывается психопатологическим методом и четко структурирована
- 2) Негативная симптоматика плохо структурирована, не всегда выявляется в острых состояниях.
- 3) Отдельные негативные симптомы имеют перекрытие с аффективной симптоматикой

Частота негативных симптомов SANS при разных расстройствах



Mundt Ch. et al., 1989

Позитивные стороны психопатологического метода

- 1) Метод доказал свою ценность в квалификации, диагностике и прогностике психопатологических нарушений
- 2) Имеются совпадения между разными представителями одной национальной школы в оценке психопатологических феноменов
- 3) Метод позволяет выбрать адекватную терапию для психически больных

Позитивные стороны психопатологического метода

- 1) Метод доказал свою ценность в квалификации, диагностике и прогностике психопатологических нарушений
- 2) Имеются совпадения между разными представителями одной национальной школы в оценке психопатологических феноменов
- 3) Метод позволяет выбрать адекватную терапию для психически больных

Недостатки психопатологического метода

- 1) Психопатологический метод был разработан эмпирическим путем в результате огромного количества наблюдений
- 2) Основу метода составляет тщательное феноменологическое описание психического статуса без знания патогенеза психических расстройств
- 3) Имеются разночтения в трактовке психопатологических феноменов между представителями различных национальных психиатрических школ
- 4) Метод уязвим в смысле своей “закрытости и консервативности” и отсутствия знаний о патогенезе психопатологических феноменов
- 5) Изолированное применение метода в научных исследованиях не позволяет получить принципиально новые данные

Психофармакологический метод

Подразумевает адекватный выбор и назначение психотерапии, основанный на знании механизмов действия психотропных препаратов, с целью достижения максимального терапевтического эффекта и минимальных побочных эффектов

*Г.Я. Авруцкий
и соавторы*

Психопатологический и психофармакологический метод - соотношения

- Квалификация психопатологического синдрома – необходимое условие для адекватного назначения психотропных препаратов
- Психотропный препарат должен соответствовать психопатологическому синдрому как ключ замку
- Психотропные эффекты препаратов должны представлять “зеркальное отражение” психопатологического синдрома, для терапии которого препараты назначаются

*Г.Я. Авруцкий
и соавторы*

Психопатологические симптомы и прогноз эффективности терапии при шизофрении

Благоприятные симптомы:

Депрессия

Растрянность

Острый чувственный бред

Иллюзорно-бредовая
дереализация
и деперсонализация

Неблагоприятные симптомы:

Псевдогаллюцинации

Систематизированный бред

Манерность и вычурность
(Кататоно-гебефренные
включения)

В.В.Калинин, 1984

Психопатологические синдромы и реакция на терапию (2)

- 1) Полиморфные синдромы (аффективно-бредовые, шизоаффективные и т.д.) – реагируют хорошо
- 2) Мономорфные (вербальный галлюциноз, монотематический параноидный и т.д.) – реагируют частично
- 3) Аморфные (эмоционально-волевой дефект) – не реагируют

Механизмы действия нейролептиков

Механизм действия: блокада DA-1- и DA-2-рецепторов в ЦНС.

Эффекты: антипсихотический (антибредовой и антигаллюцинаторный) эффект и экстрапирамидный эффект.

Тип рецепторов и наступление эффектов:

Антипсихотический эффект - за счет блокады мезолимбических и мезокортикальных DA-2-рецепторов.

Экстрапирамидный – за счет блокады нигростриарных DA-1-рецепторов.

*Falkai et al.,2000;
Janicak et al.,2001*

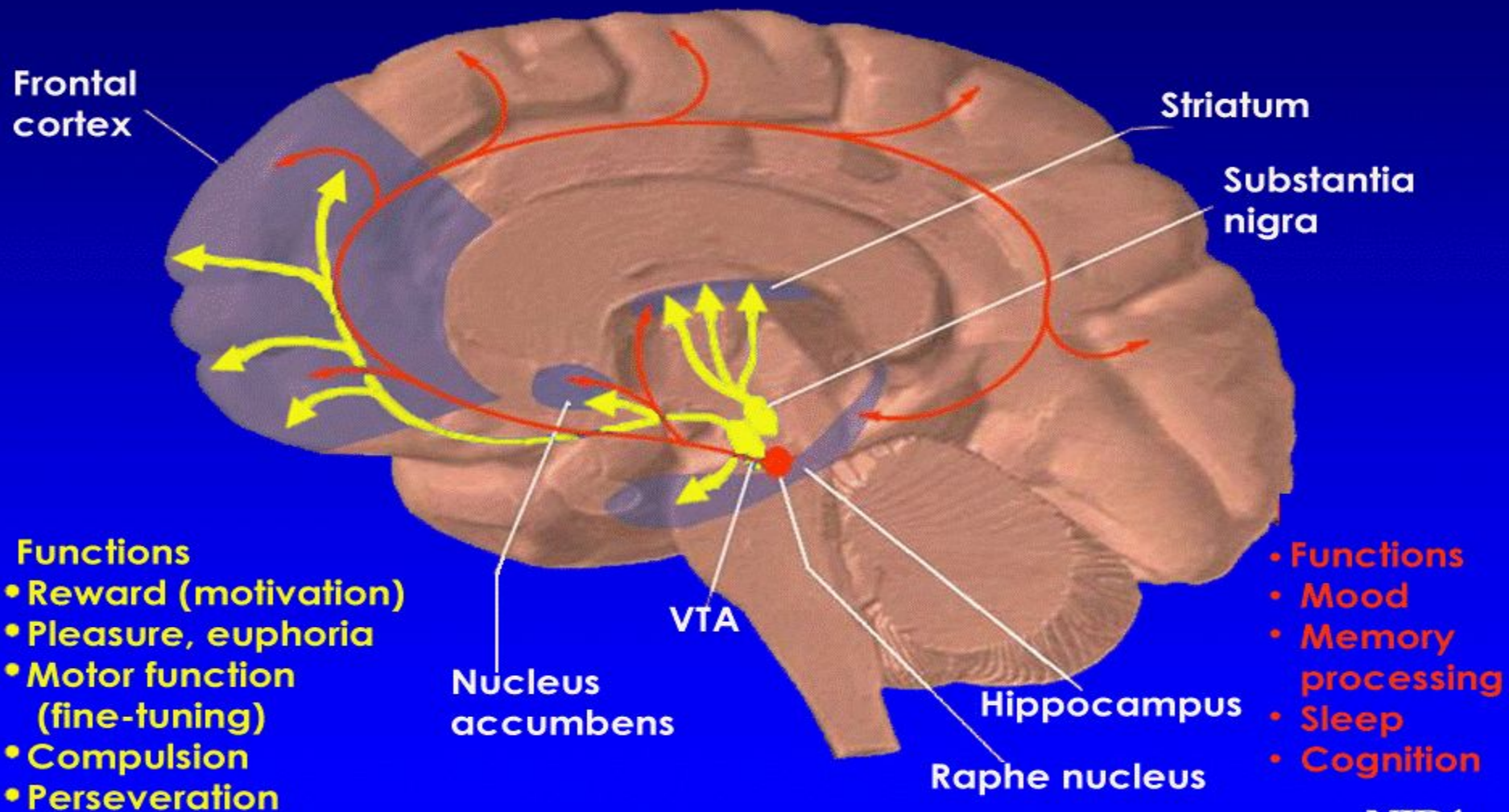
Нейрохимические эффекты нейролептиков

- Блокада пост- и пресинаптических ДА- рецепторов.
- Активация тирозингидроксилазы (ТРГ), ускорение синтеза и оборота ДА.
- Хроническое введение сопровождается развитием рецепторной гиперчувствительности, увеличением числа ДА- рецепторов.
- Взаимодействие с рецепторами других нейротрансмиттеров
- (НА, 5-НТ₂, гистамина, ацетилхолина).

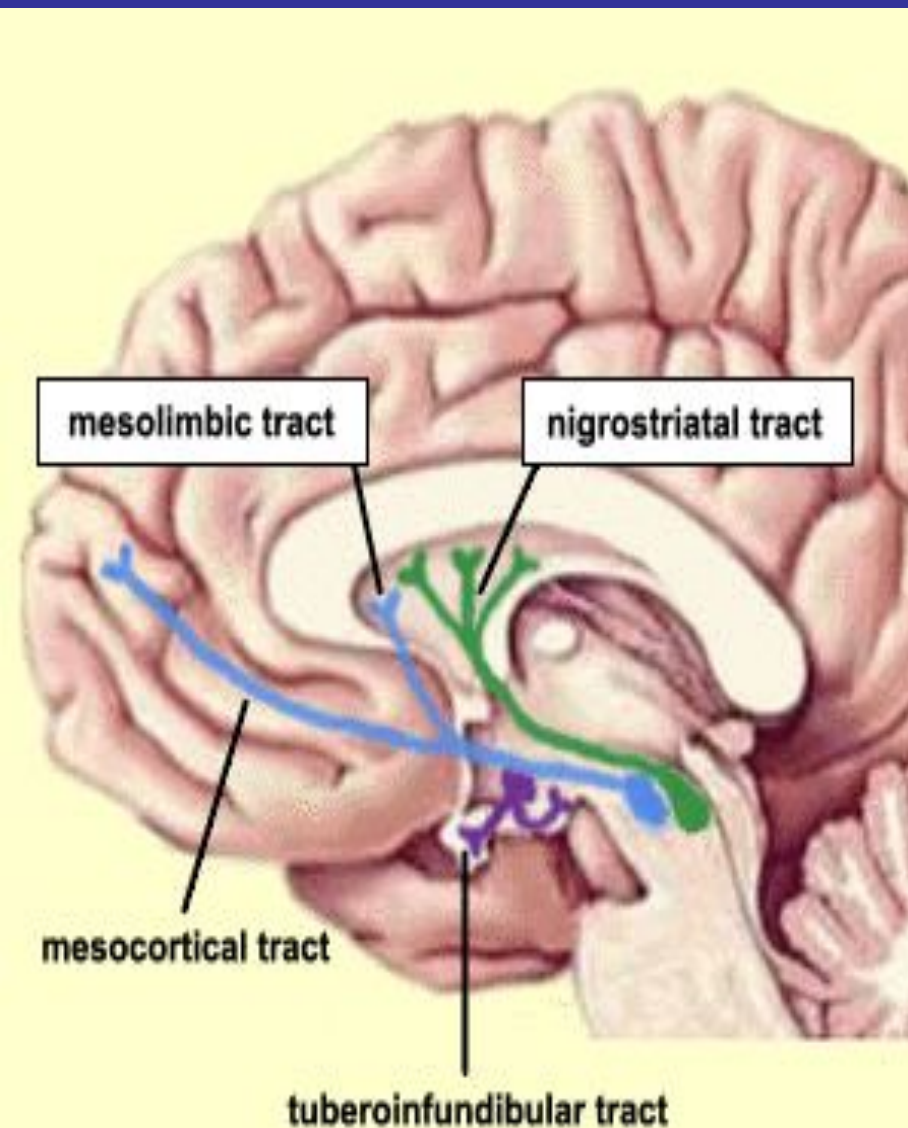
DA- и 5HT- пути мозга

Dopamine Pathways

Serotonin Pathways



ДА- системы мозга и их функции



1) Нигростриарная система:
от Substantia nigra к
Стриарной системе (Хвостатое ядро,
Покрышка).
Обеспечивает моторный контроль.

2) Мезолимбическая система:
От вентрально-теgmentальной области
к лимбической системе.
Участвует в памяти,
механизмах мотивации и эмоциях.

3) Мезокортикальная система:
От вентрально-теgmentальной области
к лобным отделам коры.
Нарушения в этой системе приводят
при шизофрении к нарушениям
мышления,
бреду и галлюцинациям.

ДА-системы мозга и нейропсихиатрические синдромы

- 1) Повышение активности нигростриарной системы – гиперкинезы, стереотипии?
- 2) Повышение активности мезолимбической системы – острые аффективно-бредовые, аффективно-галлюцинаторные и аффективно-кататонические синдромы?
- 3) Повышение активности мезокортикальной системы – затяжные и хронические галлюцинаторно-параноидные, кататонопараноидные и люцидно-кататонические синдромы с негативной симптоматикой?

DA-системы ЦНС и эффекты нейролептиков

- 1) Стриарная DA-1-система (A-9) - экстрапирамидный
- 2) Мезолимбическая DA-2-система (A-10)- антипсихотический
- 3) Мезокортикальная DA-2-система (A-8, A-10)- антипсихотический
- 4) Ретинальная DA-система-?
- 5) Туберо-инфундибулярная DA-система - гиперпролактинемия

ДА-ауторецепторы: функции

- 1) Располагаются на пресинаптических терминалях
- 2) Участвуют в отрицательной обратной связи за счет чувствительности к уровню ДА и регулируют его синтез и высвобождение:
 - А) При высокой концентрации ДА → стимуляция ауторецепторов → замедление синтеза и освобождения ДА
 - Б) При блокаде постсинаптических ДА-рецепторов → усиление синтеза и освобождения ДА и его метаболизма
- 3) **N.V.: Мезокортикальные ДА-проекции не имеют ДА-ауторецепторов**

ДА-ауторецепторы: функции (2)

- 1) Апоморфин и нейролептики в невысоких дозах у больных шизофренией стимулируют ДА-ауторецепторы. Это приводит к острому антипсихотическому эффекту (*Smith et al., 1977; Schaffer et al., 1985*).
- 2) Агонисты ДА-ауторецепторов (Талипексол, Роксиндол) у больных шизофренией снижают выраженность дефицитарной симптоматики (*Benkert, 1993; Wetzel, Benkert, 1993*).
- 3) При длительном (хроническом) применении нейролептиков развивается повышенная чувствительность ДА-ауторецепторов. Это лежит в основе развития поздней дискинезии (*Janicak et al., 2001*).

Мезокортикальные ДА-нейроны: основные свойства

- 1) Высокий кругооборот ДА
- 2) Высокая физиологическая активность
- 3) Слабая реакция на агонисты и антагонисты ДА
- 4) Отсутствие толерантности к антагонистам ДА при длительном применении
- 5) Н.В.: Все эти эффекты объясняются отсутствием ДА-ауторецепторов на мезокортикальных нейронах

Дофаминовая концепция шизофрении: Pro et Contra

Pro:

- 1) Блокада D2-рецепторов нейролептиками
- 2) Повышение активности D2-рецепторов при применении L-DOPA, Амантадина, Апоморфина и Амфетамина и их способность вызывать психозы
- 3) Повышение метаболизма ДА при амфетаминовых психозах

Contra:



- 1) Отсутствие повышения числа D2-рецепторов при шизофрении при ПЭТ и постмортальных исследованиях
- 2) Нет повышения уровня ГВМК (основного метаболита ДА)
- 3) Агонисты ДА-ауторецепторов (Талипексол, Роксиндол) не приводили к снижению продуктивной симптоматики при шизофрении
- 4) Начало эффекта нейролептиков через несколько дней терапии

*Falkai et al., 2000;
Janicak et al., 2001*

Влияние нейролептиков на другие нейромедиаторные системы

Норадренергические системы - (α_1) ?

Серотонинергические системы -  (5-HT_{2A})

Глутаматергические системы -   (GLT),
(билатеральное повышение в орбитофронтальных отделах и снижение в левой височной области)

*Falkai et al., 2000;
Janicak et al., 2001*

Взаимодействие D₂ и 5HT_{2c} рецепторов

- 1) Серотонинергические 5HT_{2c}-рецепторы оказывают тоническое подавляющее действие на мезолимбические и мезокортикальные D₂-нейроны
- 2) Атипичные нейролептики (Сертиндол, Рисперидон) блокируют 5HT_{2c}-рецепторы. Это приводит к повышению активности мезокортикальных D₂-нейронов. За счет этого повышается психическая и моторная активность, возрастает мотивация и чувство удовольствия. В этом состоит антинегативный эффект атипичных нейролептиков.

Основные свойства атипичных нейролептиков (фармакология)

- Избирательность действия по отношению к мезолимбической и мезокортикальной ДА-системам мозга (избирательная блокада апоморфиновой стереотипии лимбического генеза).
- Менее выраженное влияние на нигростриарную ДА-систему.
- Отсутствие каталептогенного действия и слабое влияние на апоморфиновую стереотипию стриарного генеза

*К.С.Раевский,
2000*

Основные свойства атипичных нейролептиков (нейрохимия)

- Избирательная блокада D_2 и $5-HT_2$ рецепторов лимбических и корковых структур мозга (высокое сродство к этим рецепторам).
- Увеличение скорости синтеза и оборота ДА преимущественно в лимбических и корковых структурах мозга (прилежащее ядро, префронтальная кора).
- Блокада пресинаптических ауторецепторов D_2 и $5-HT_2$, т.е. ослабление ингибиторного контроля процесса высвобождения ДА, облегчение ДА-передачи.

Основные свойства атипичных нейролептиков (нейрохимия, 2)

Усиление **DA-активности** в лимбических структурах и префронтальной коре, коррекция дисбаланса нейротрансмиттеров:

- а) на уровне взаимодействия **D₂/5-HT**;
- б) на уровне **GLU/D₂** взаимодействия.

В подкорковых структурах мозга, коррекция дефицита **GLU**

К.С.Раевский, 2000

Влияние атипичных нейролептиков на 5-HT₂ системы

Объясняет следующие эффекты:

- 1) Слабую выраженность экстрапирамидного эффекта и гиперпролактинемии
- 2) Активирующий и антинегативный эффект
- 3) Улучшение когнитивных процессов
- 4) Некоторые побочные эффекты, нехарактерные для классических препаратов ?

Нейролептики: блокада рецепторов

Richelson, 1996

Препарат	Блокада 5-HT _{2A}	Блокада D ₂	5-HT _{2A} /D ₂
Флуфеназин	5,3	125	0,04
Галоперидол	2,8	25	0,11
Кветиапин	0,34	0,63	0,54
Тиоридазин	4,5	3,8	1,18
Сертиндол	260	220	1,18
Оланзапин	25	9,1	2,75
Рисперидон	170	33,0	5,15
Хлорпромазин	71	5,3	13,4
Клозапин	63	0,56	112,5

Нейрохимические типы атипичных нейролептиков

Препараты,
влияющие на многие
нейромедиаторные
системы:

Клозапин

Оланзапин

Кветиапин

Препараты,
оказывающие эффект
преимущественно
на D₂ , 5-HT₂ и α ₁ системы:

Рisperидон

Сертиндол

Нейрохимический механизм и спектр психотропного эффекта

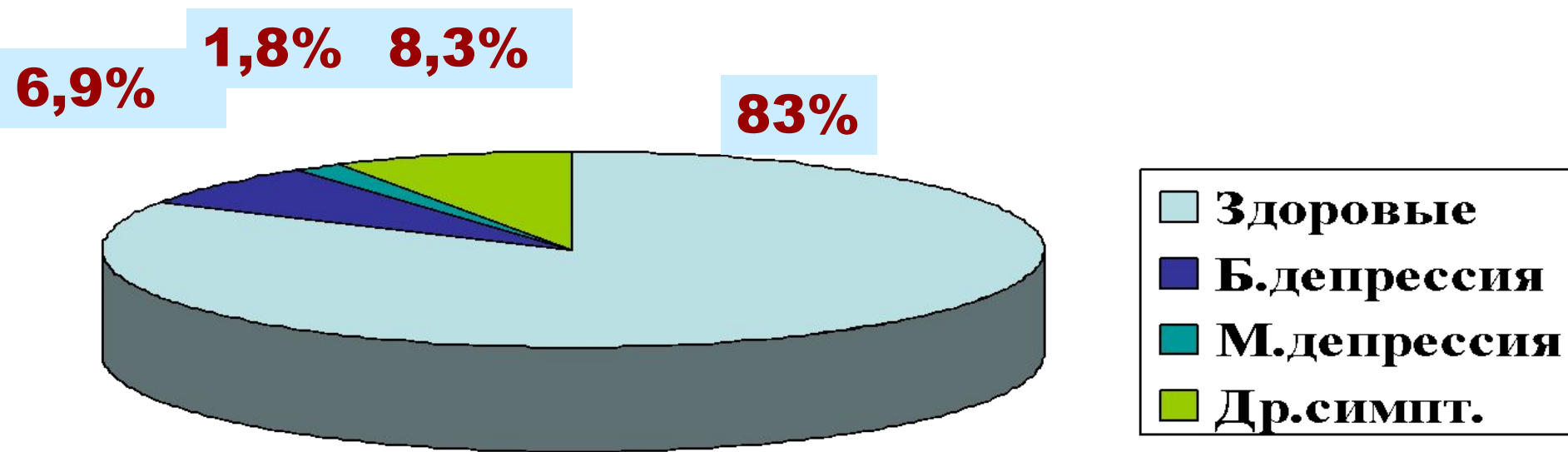
- 1) Атипичные нейролептики с мультимодальным механизмом действия (Клозапин, Оланзапин, Кветиапин) эффективны для лечения психозов с острой симптоматикой
- 2) Атипичные нейролептики с более узким механизмом действия (Рисперидон, Сертиндол) эффективны для лечения психозов с мономорфной и аморфной структурой, в т.ч. при галлюцинаторно-параноидных синдромах с негативной симптоматикой

Заболеваемость депрессией в Европе (результаты DEPRES)

Депрессивные расстройства возникают ежегодно у 4-6% населения Европы.

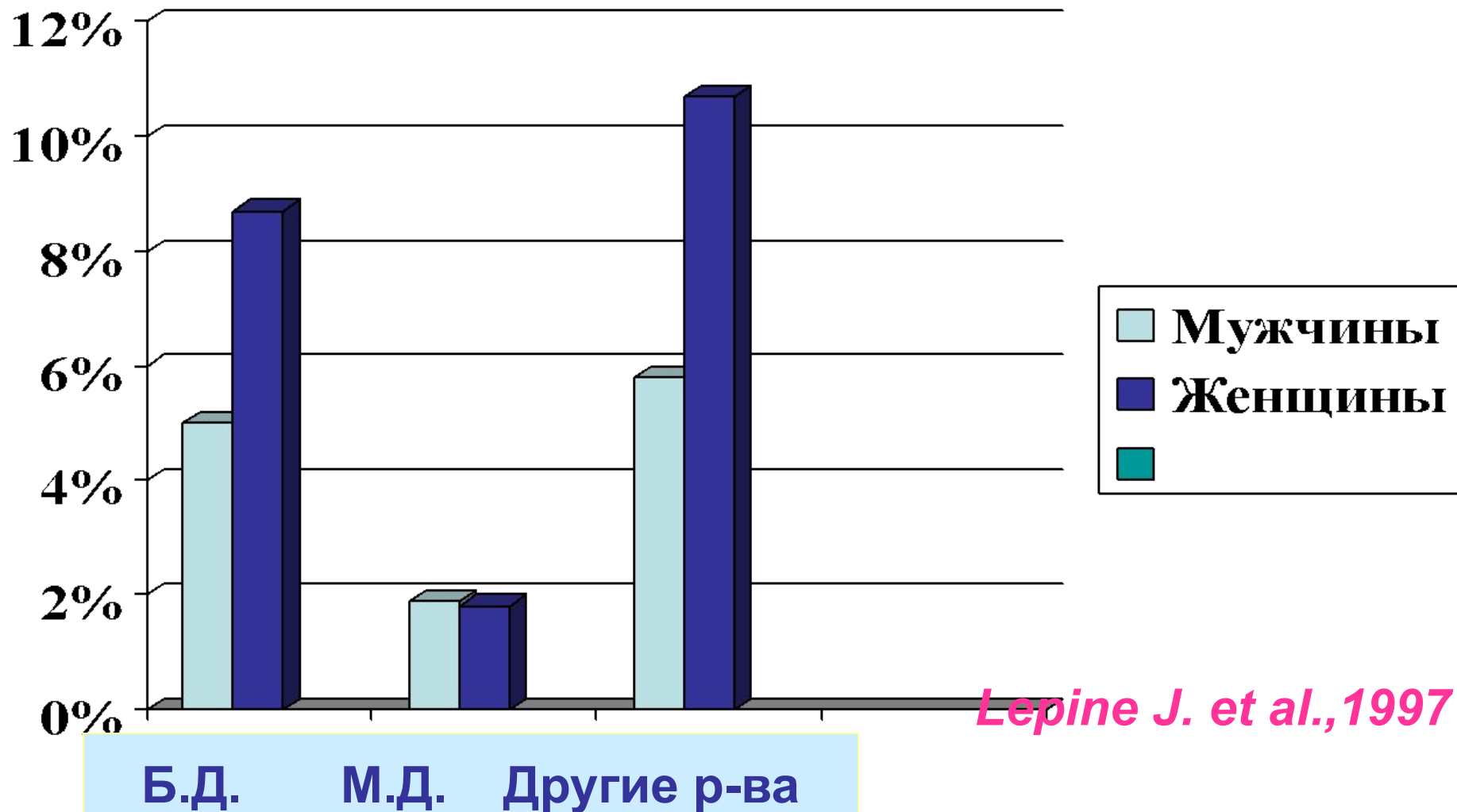
У большей части этих больных в последующем возникает рекуррентное течение заболевания.

Распространенность депрессивных расстройств в Европе



Lepine J. et al., 1997

Распространенность депрессии и ПОЛ



Lepine J. et al., 1997

Коморбидность аффективных расстройств, история

*Когда тревога и
угрюмость существуют
вместе длительное время,
они переходят в
меланхолию*

Гиппократ

Коморбидность: депрессия и тревога

При эндогенной депрессии:
частота тревожной симптоматики

– 96%

частота ажитации

-61 – 72%

При тревожных состояниях:
частота депрессии

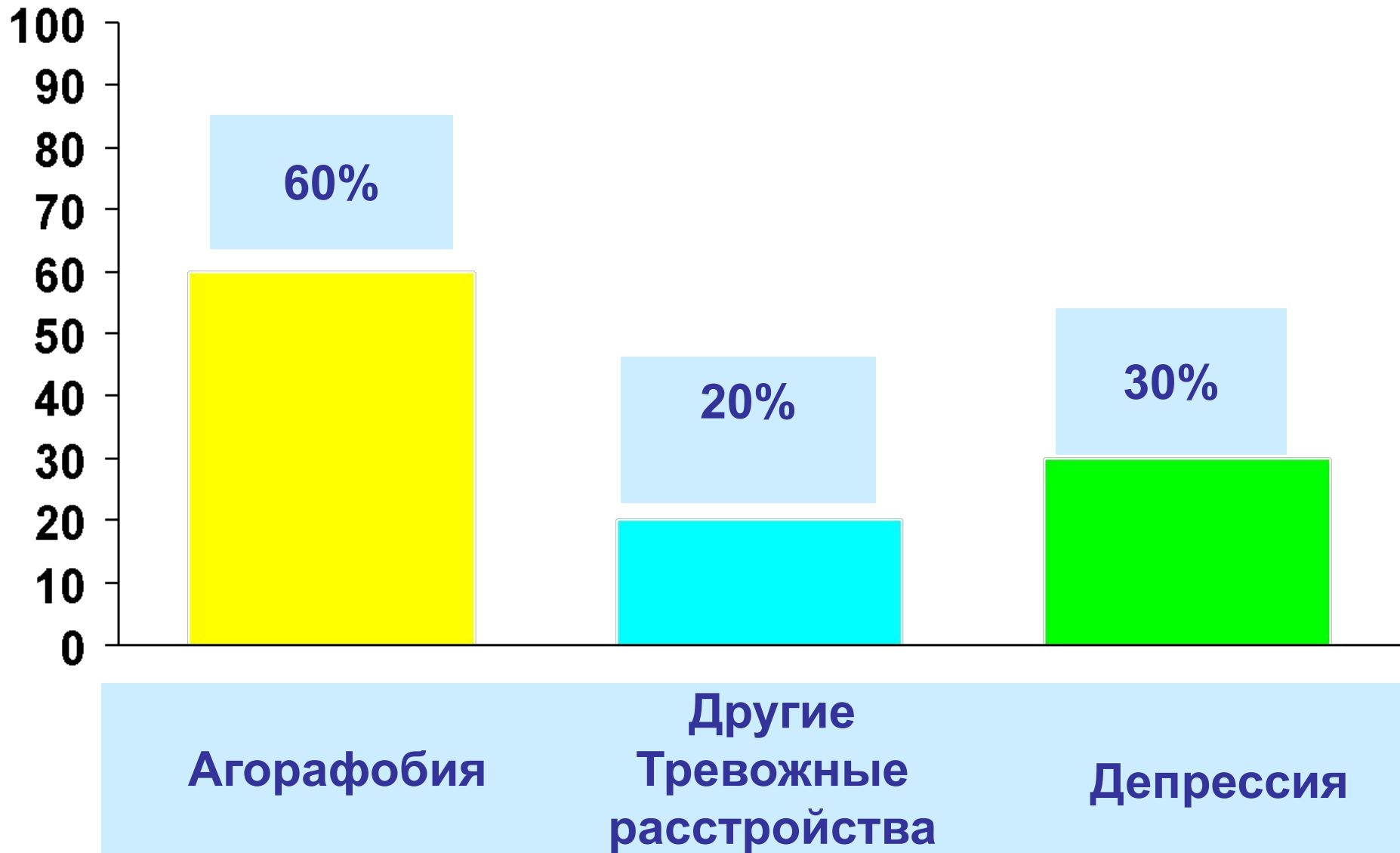
– 83%

M.Hamilton, 1988

Депрессия и тревожные расстройства в течение жизни

Расстройство	Частота	Риск
Паническое расстройство	9,9%	4,0
Агорафобия	16,3%	3,4
ГТР	17,2%	6,0
Социальная фобия	27,1%	2,9
Изолированная фобия	24,3%	3,1

Коморбидные расстройства при ПР



Коморбидные тревожно-депрессивные состояния

Характеристики:

- **Более глубокая и тяжелая симптоматика**
- **Затяжное и хроническое течение**
- **Плохой прогноз**
- **Высокий риск суицидов**
- **Плохой эффект терапии**

Преморбид и депрессия

“Zykloide Menschen haben Gemüt”

*“Циклоидные личности
обладают характером”*

Ernst Kretschmer, 1921

Преморбид и депрессия: история проблемы

- **Abraham (1916, 1924) – оральная и ананкастная структура**
- **Kretschmer (1921) – циклоидная личность**
- **Shimoda (1932) – статотимия**
- **Reich (1933) – невротoidная структура**
- **Tellenbach (1961) – *Typus melancholicus***
- **Von Zerssen (1977) – *Typus manicus***

Статотимия, основные черты:

- **Прилежность в работе**
- **Погруженность в дела**
- **Основательность**
- **Честность**
- **Порядочность**
- **Справедливость**
- **Чувство ответственности**

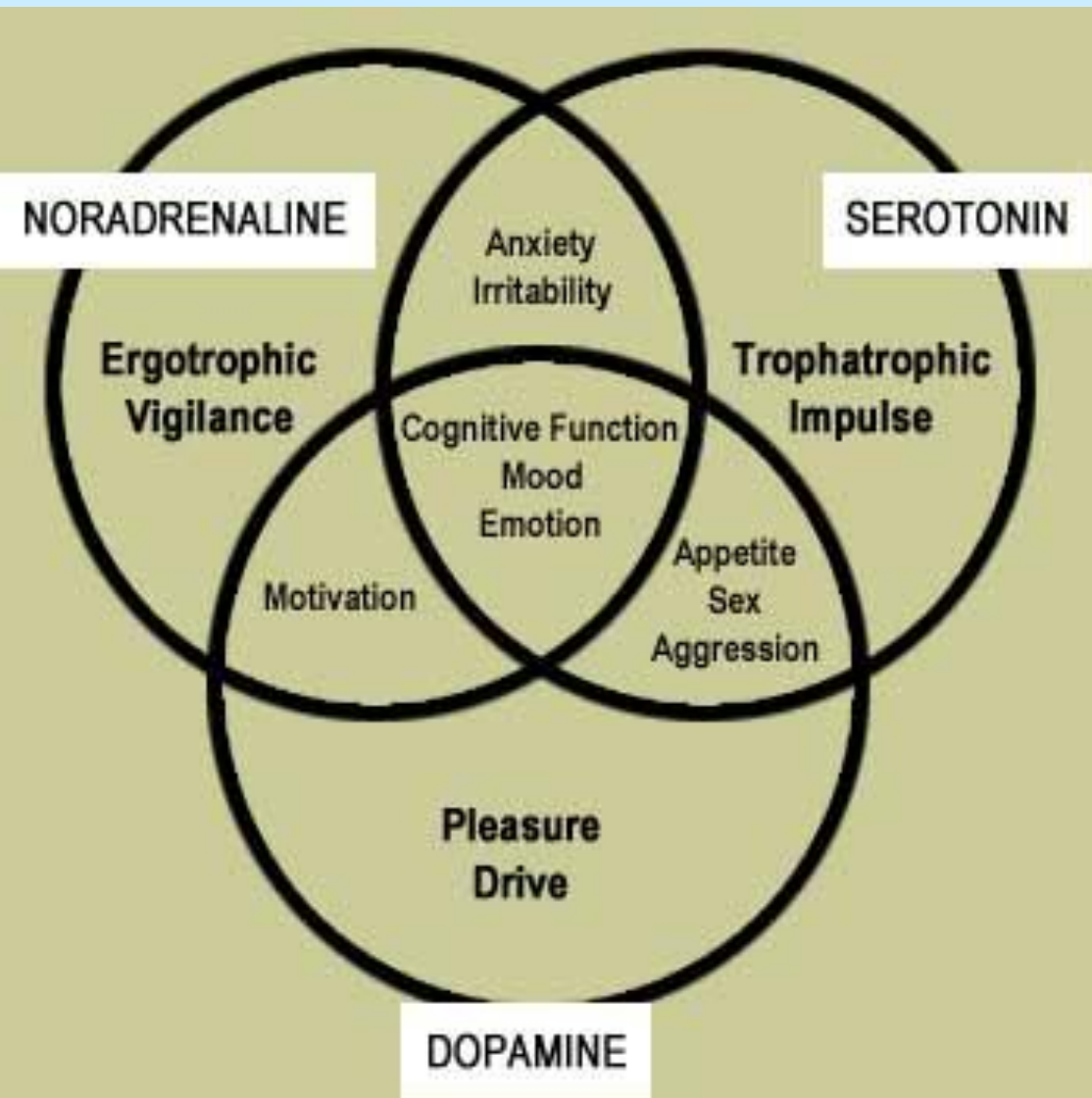
Shimoda, 1932

Typus melancholicus

- *Добросовестность*
- *Высокая ответственность*
- *Надежность*
- *Высокая способность к труду*
- *Лояльность перед начальством*
- *Заботливость, готовность к помощи*
- *Избегание ссор, конфликтов*
- *Симбиотическая привязанность к членам семьи*
- *Простота и опрятность*
- *“Патологическая нормальность”*

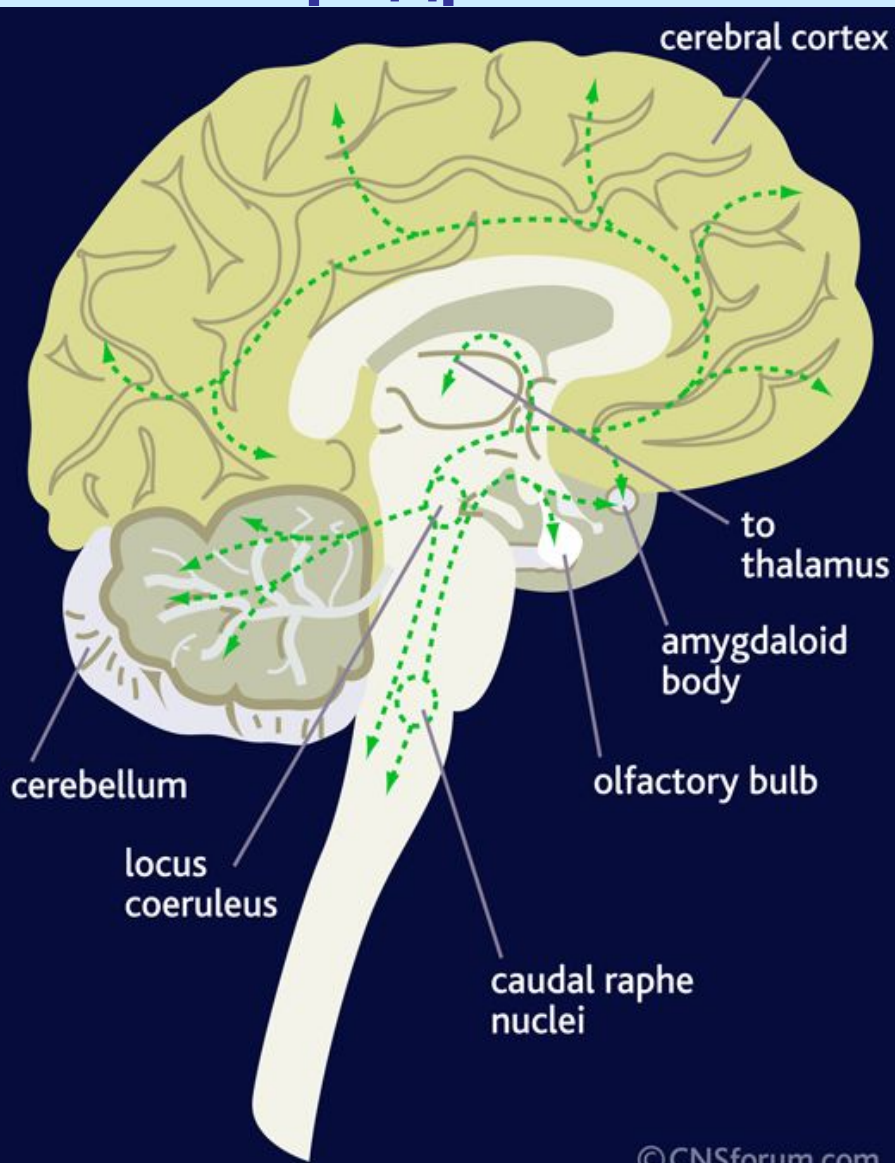
Tellenbach, 1961

Биогенные амины: влияние на психические процессы

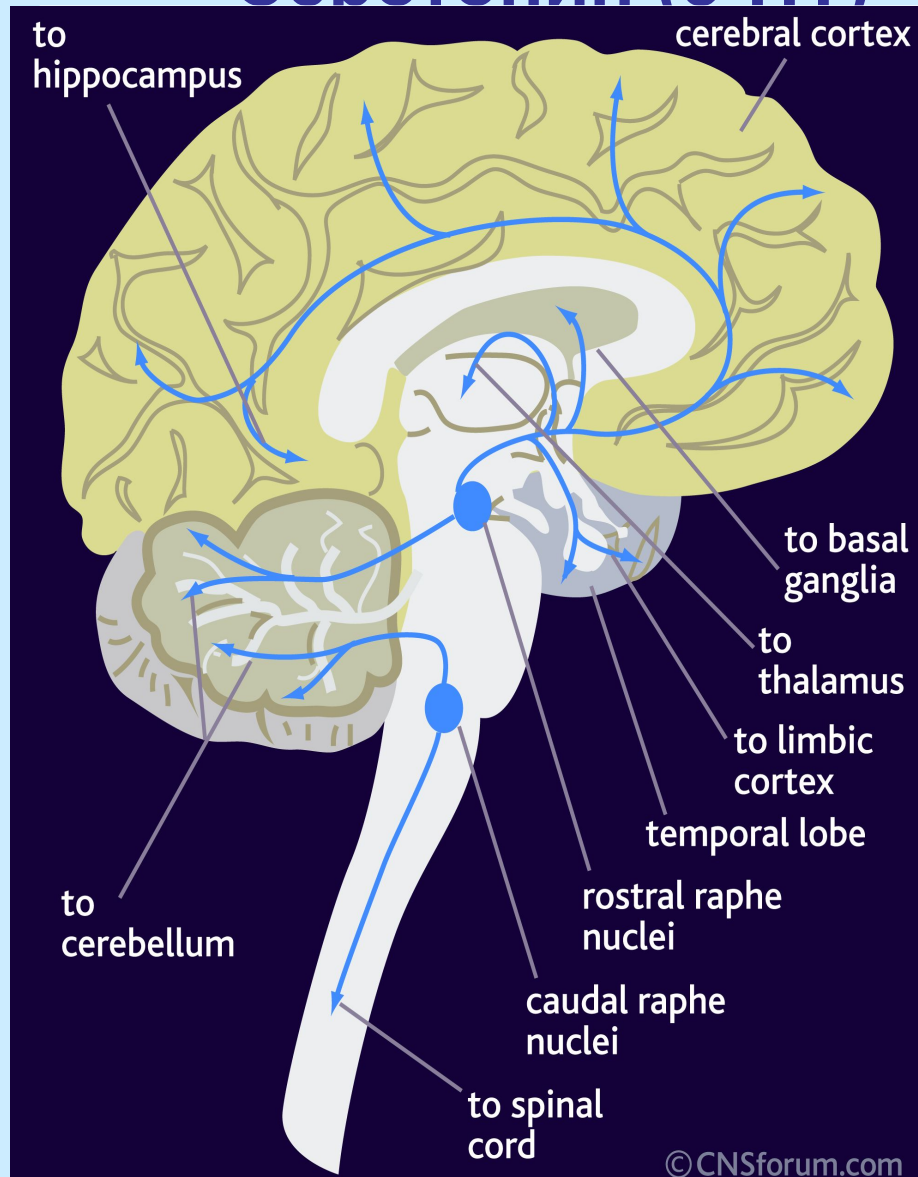


НА- и 5-НТ пути мозга

Норадреналин

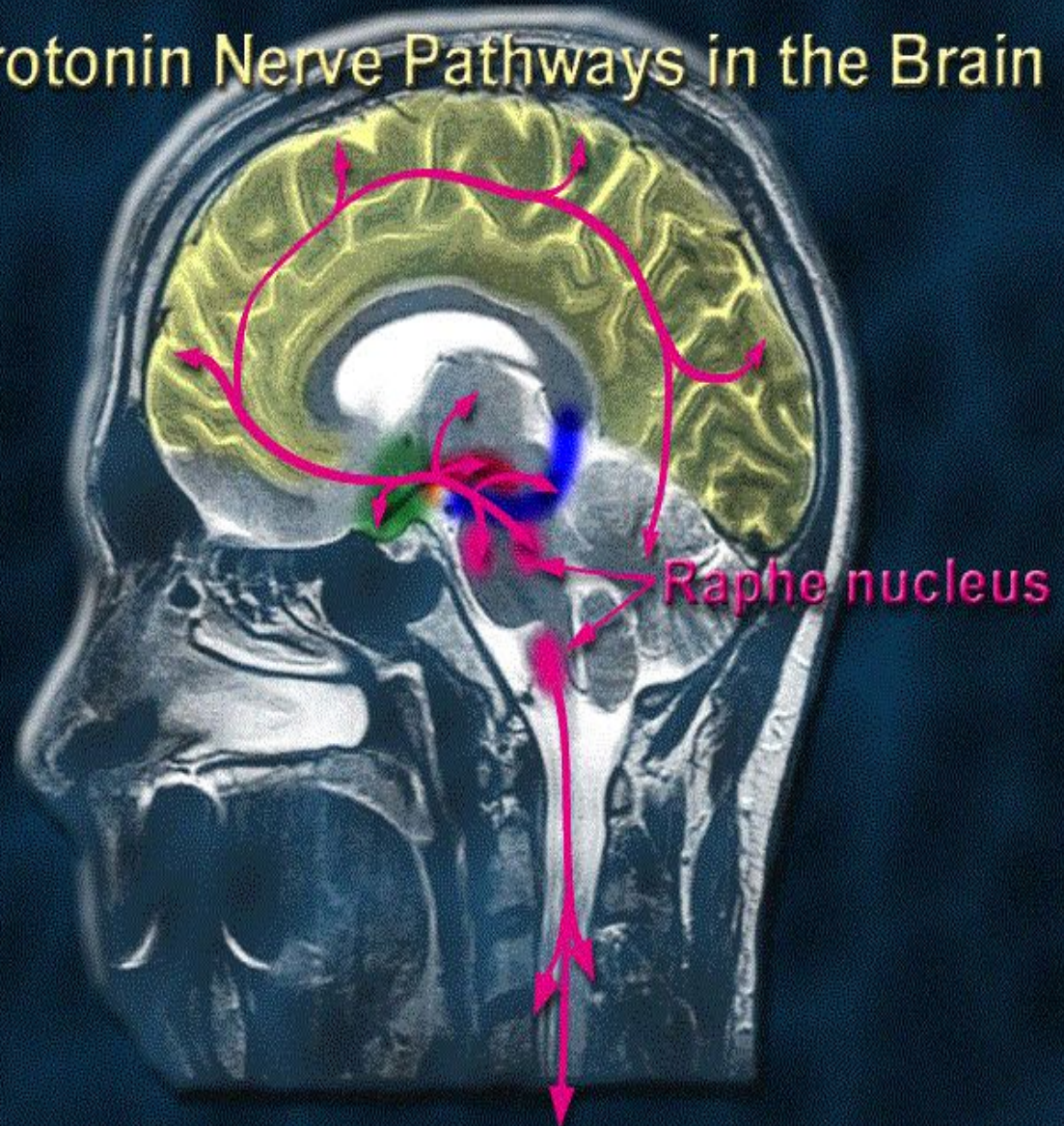


Серотонин (5-НТ)



5-HT нервные пути в головном мозге

Serotonin Nerve Pathways in the Brain



Критерии эффективности трициклических антидепрессантов

- Хороший преморбидный период
- Незаметное начало депрессии
- Психомоторная заторможенность
- Средняя тяжесть депрессии
- Отсутствие психотических включений
(бред, галлюцинации)

Антидепрессанты и НА/СЕР

Препарат	НА/СЕР
Мапротилин	470
Дезипрамин	380
Амоксапин	110
Доксепин	15
Тримипрамин	5
Имипрамин	3,2
Амитриптилин	2,8
Кломипрамин	0,1
Флуоксетин	0,01

Недостатки СИОЗС

- Менее сильные, чем «классические» антидепрессанты, в частности, Кломипрамин и Мапротилин
- Менее эффективны при терапии тяжелых (глубоких) и резистентных депрессий

Холинолитический эффект АТС

- **1) Имеет значение для возникновения побочных эффектов**
- **2) Нельзя исключить, что играет роль и при наступлении собственно антидепрессивного эффекта**

(Janowsky et al., 1972; 1995)

Кломипрамин vs Циталопрам

- Проводилось сравнение эффективности при лечении большой депрессии в течение 6 недель
- Кломипрамин - 34 больных 75-150 мг/ сутки
- Циталопрам – 34 больных 20-40 мг/сутки
- Оценка эффективности по шкалам HAM-D и Treatment Emergent Symptom Scale (TESS)

Эффективность:

- Кломипрамин: 70.6% и 82.4%
- Циталопрам: 73.5% и 85.35%

*Cai Wei,
Zheng Jun, 2008*

Кломипрамин vs СИОЗС при ОКР

- 1. Кломипрамин не уступает по эффективности СИОЗС при лечении ОКР.
- 2. Кломипрамин продолжает оставаться препаратом выбора при лечении ОКР, когда предшествующая терапия 2-3 препаратами СИОЗС не привела к положительным результатам, что наблюдается у 1/3 больных ОКР.
- 3. При резистентных случаях ОКР рекомендовано внутривенное введение кломипрамина.

Ivey & Rosenberg, 2002

Серотонинергические и Норадренергические антидепрессанты: Выбор

СИОЗС

**Депрессии сложной
структуры.
Навязчивости.
Компульсии.
Панические атаки.
Соматоформные явления.
Стертые суточные
колебания,
либо их инверсия.
Ранняя инсомния.
Органическая почва.
Депрессии при эпилепсии.**

НА-антидепрессанты

**Депрессии простой
структуры.
Классические депрессии
с тоскливым и
тревожным аффектом
и агитацией.
Четкие суточные
колебания.
Поздняя инсомния.**