# 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

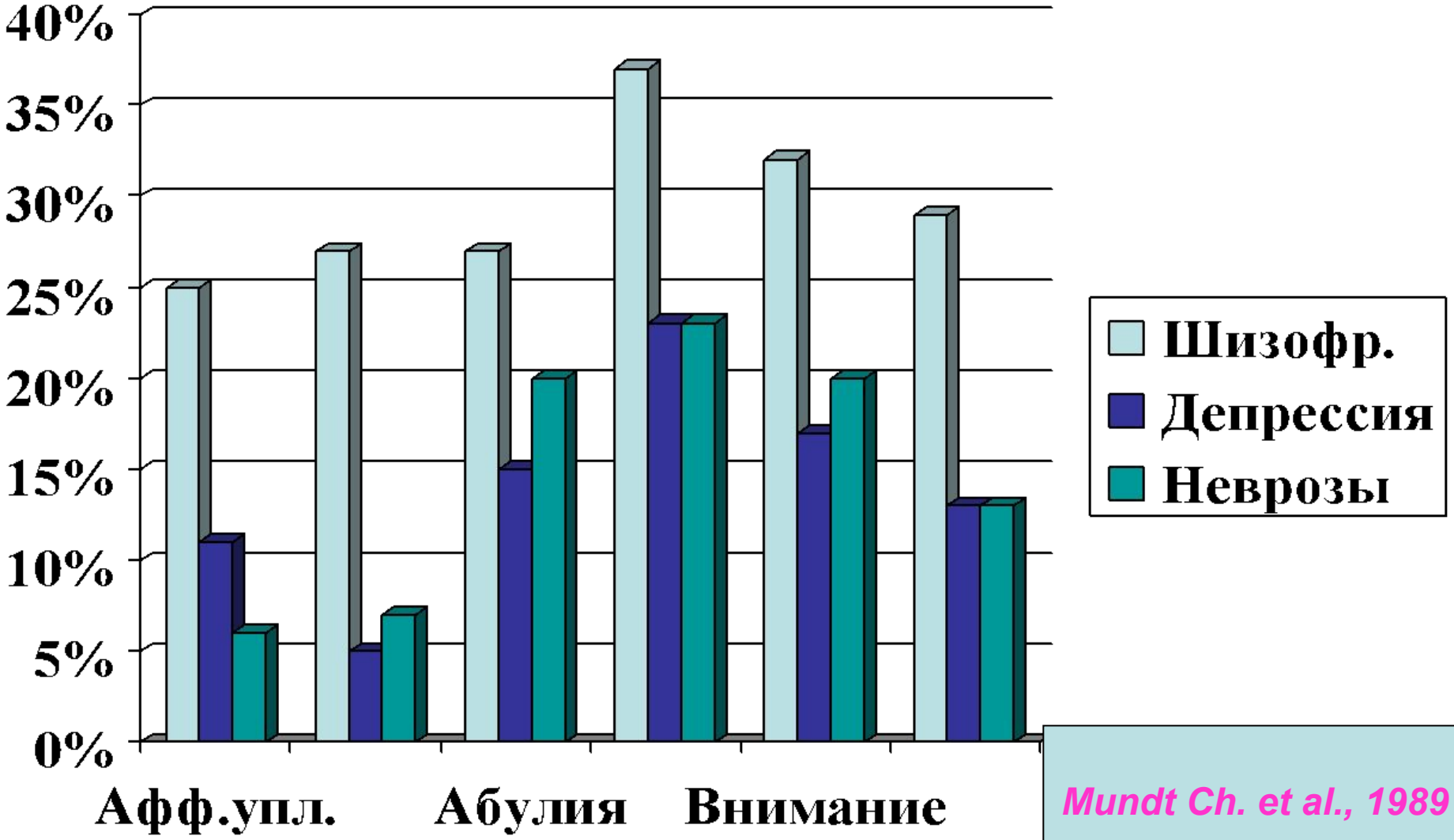
# Позитивная и негативная психопатологическая симптоматика

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 психофармакотерапии, 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: | Неблагоприятные симптомы: |
| --- | --- |
| Депрессия | Псевдогаллюцинации |
| Растерянность | Систематизированный бред |
| Острый чувственный бред | Манерность и вычурность (Кататоно-гебефренные включения) |
| Иллюзорно-бредовая дереализация и деперсонализация | |

*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

*Petrilowitsch N., 1968, 1969*

# 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 нигро-стриарных DA-1-рецепторов.

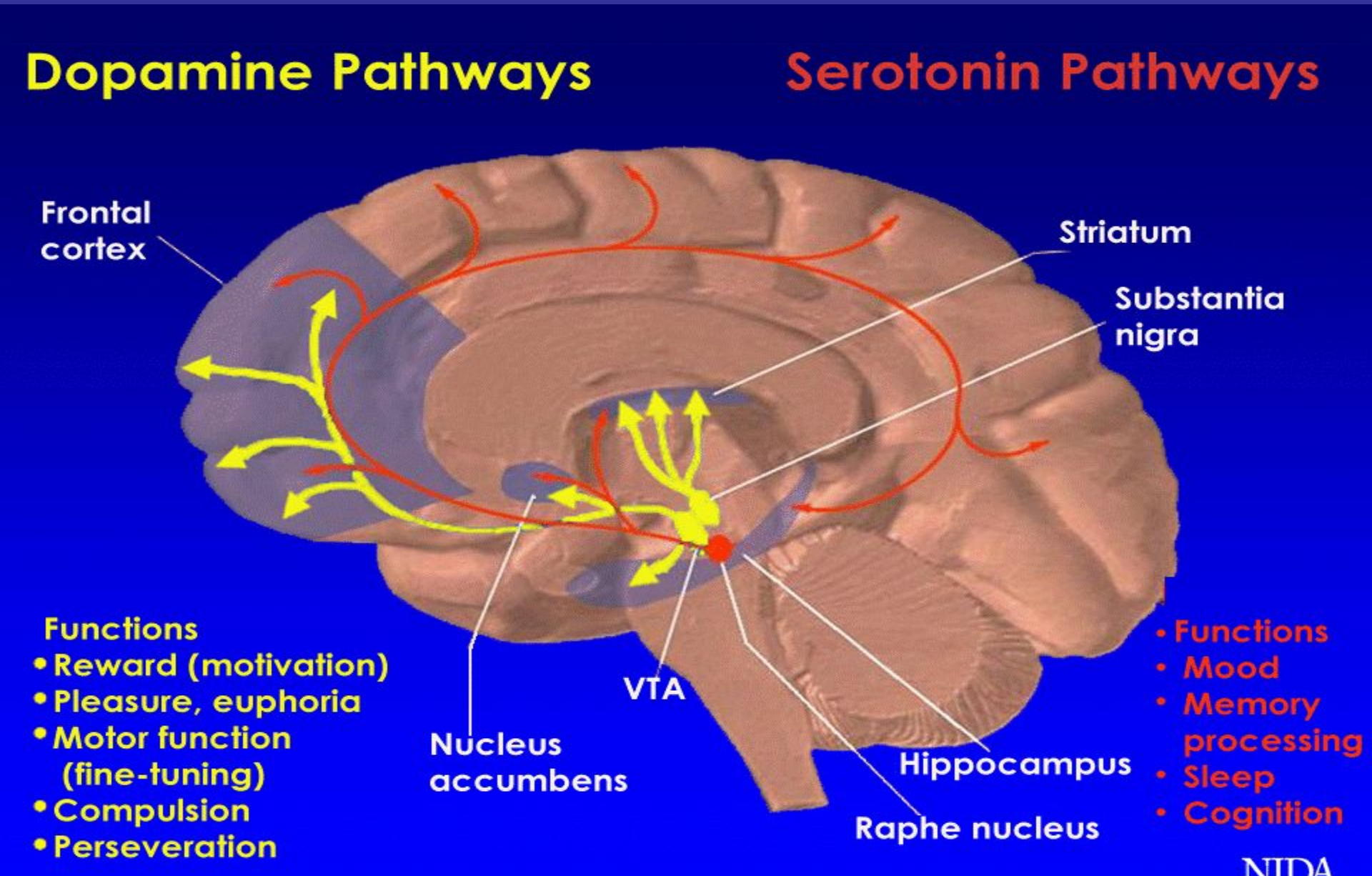
*Falkai et al.,2000;*
*Janicak et al.,2001*

# Нейрохимические эффекты нейролептиков

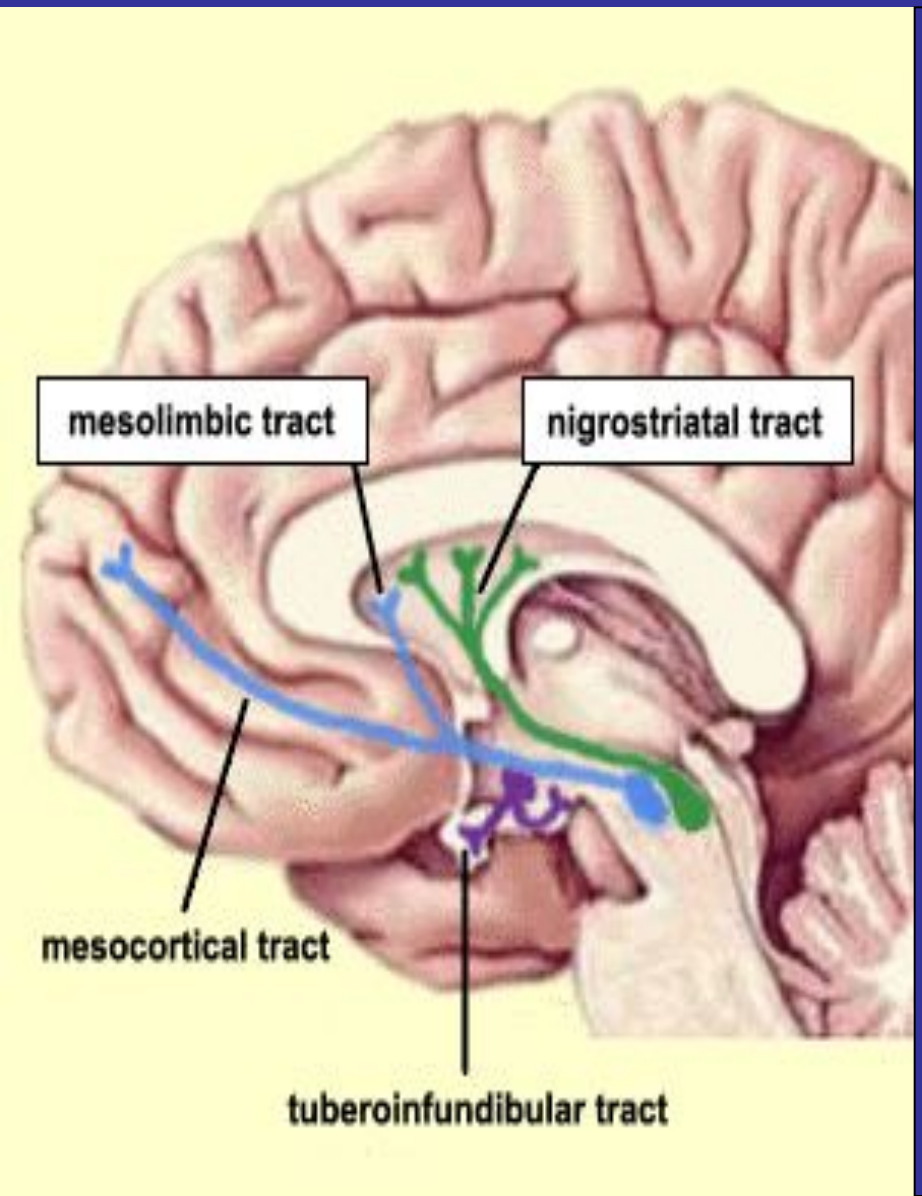
- Блокада пост- и пресинаптических ДА- рецепторов.
- Активация тирозингидроксилазы (ТРГ), ускорение синтеза и оборота ДА.
- Хроническое введение сопровождается развитием рецепторной гиперчувствительности, увеличением числа ДА- рецепторов.
- Взаимодействие с рецепторами других нейротрансмиттеров
- (НА, 5-$HT_2$, гистамина, ацетилхолина).

*К.С. Раевский, 2000*

# DA- и 5HT- пути мозга



# 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-тегментальной области
к лимбической системе.
Участвует в памяти,
механизмах мотивации и эмоциях.

***3) Мезокортикальная система:***
От вентрально-тегментальной 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-галлюцинатоные и аффективно-кататонические синдромы?

- 3) Повышение активности мезокортикальной системы – затяжные и хронические галлюцинаторно-параноидные, кататоно-параноидные 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

*Janicak et al.,2001*

# 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.B.: Мезокортикальные ДА-проекции не имеют ДА-ауторецепторов

*Meltzer, 1980*
*Janicak et al.,2001*

# 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) N.B.: Все эти эффекты объясняются отсутствием ДА-ауторецепторов на мезокортикальных нейронах

*Bannon & Roth, 1983*

# Дофаминовая концепция шизофрении: Pro et Contra

**Pro:**

1) Блокада $D_2$-рецепторов нейролептиками

2) Повышение активности $D_2$-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 $D_2$-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 - ($\alpha_1$) ?

Серотонинергические системы- ↓ ($5\text{-}HT_{2A}$)

Глутаматергические системы - ↑↓ (GLT),

(билатеральное повышение в орбитофронтальных отделах и снижение в левой височной области)

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

# Взаимодействие $D_2$ и $5HT_{2C}$ рецепторов

- 1) Серотонинергические $5HT_{2C}$-рецепторы оказывают тоническое подавляющее действие на мезолимбические и мезокортикальные $D_2$-нейроны
- 2) Атипичные нейролептики (Сертиндол, Рисперидон) блокируют $5HT_{2C}$-рецепторы. Это приводит к повышению активности мезокортикальных $D_2$-нейронов. За счет этого повышается психическая и моторная активность, возрастает мотивация и чувство удовольствия. В этом состоит антинегативный эффект атипичных нейролептиков.

*Gobert, Rivet, Lejeune et al., 2003*

# 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 $5\text{-}HT_2$ 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 $5\text{-}HT_2$, т.е. ослабление ингибиторного контроля процесса высвобождения ДА, облегчение ДА-передачи.

*К.С. Раевский, 2000*

# Основные свойства атипичных нейролептиков (нейрохимия, 2)

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

а) на уровне взаимодействия $D_2$/5-HT;

б) на уровне GLU/$D_2$ взаимодействия.

В подкорковых структурах мозга, коррекция дефицита GLU

*К.С.Раевский, 2000*

# Влияние атипичных нейролептиков на 5-$HT_2$ 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 ?

*К.С. Раевский, 2000*

# 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: | Препараты, оказывающие эффект преимущественно на $D_2$ , 5-$HT_2$ и $\alpha_1$ системы: |
| --- | --- |
| Клозапин | Рисперидон |
| Оланзапин | Сертиндол |
| Кветиапин | |

# Нейрохимический механизм и спектр психотропного эффекта

1) Атипичные нейролептики с мультимодальным механизмом действия (Клозапин, Оланзапин, Кветиапин) эффективны для лечения психозов с острой симптоматикой

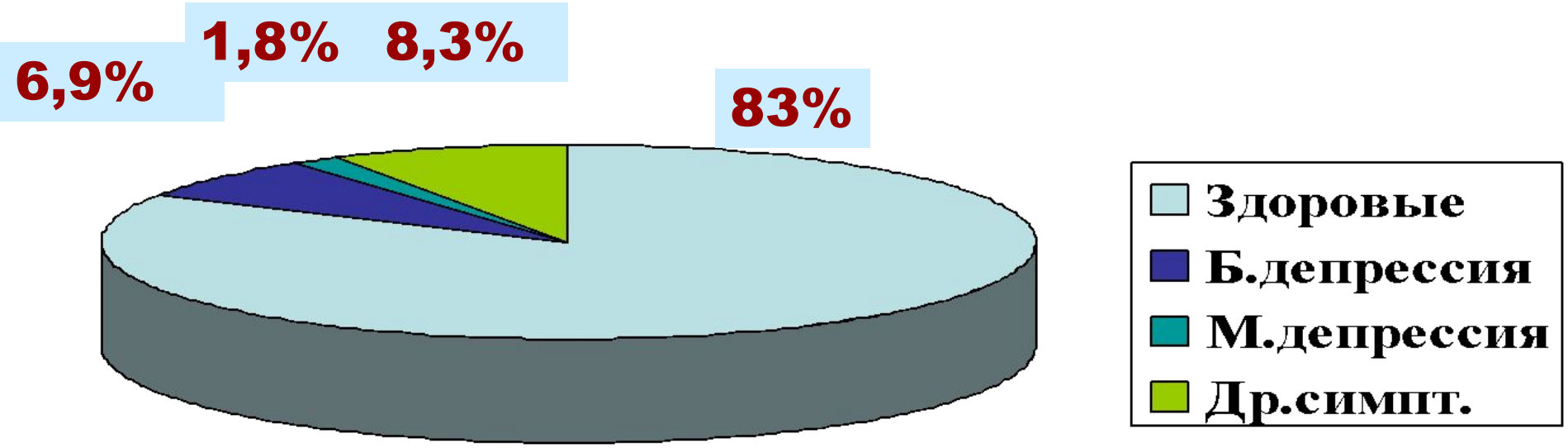
2) Атипичные нейролептики с более узким механизмом действия (Рисперидон, Сертиндол) эффективны для лечения психозов с мономорфной и аморфной структурой, в т.ч. при галлюцинаторно-параноидных синдромах с негативной симптоматикой

# Заболеваемость депрессией в Европе (результаты DEPRES)

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

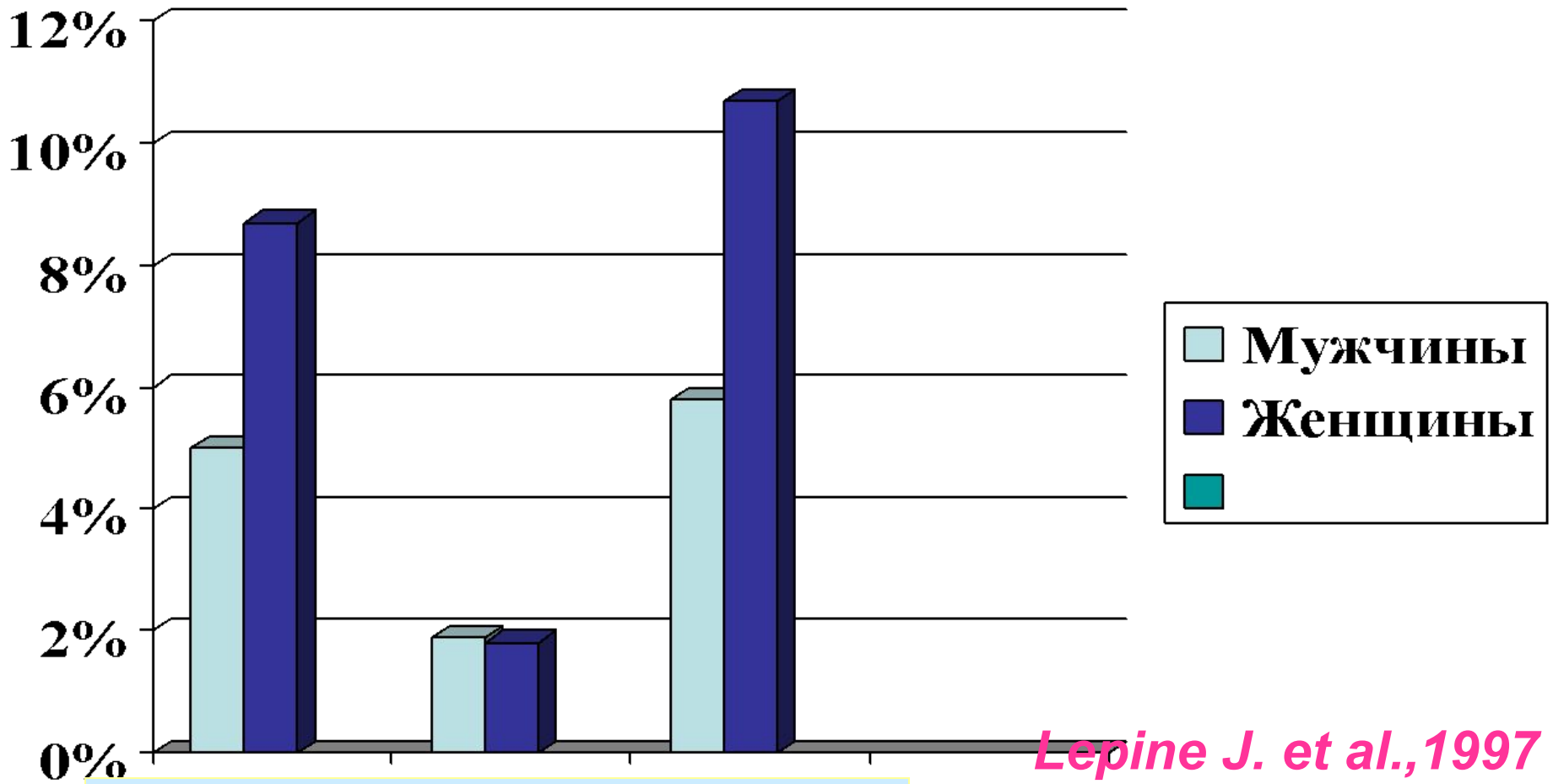
У большей части этих больных в последующем возникает рекуррентное течение заболевания.

# 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:**

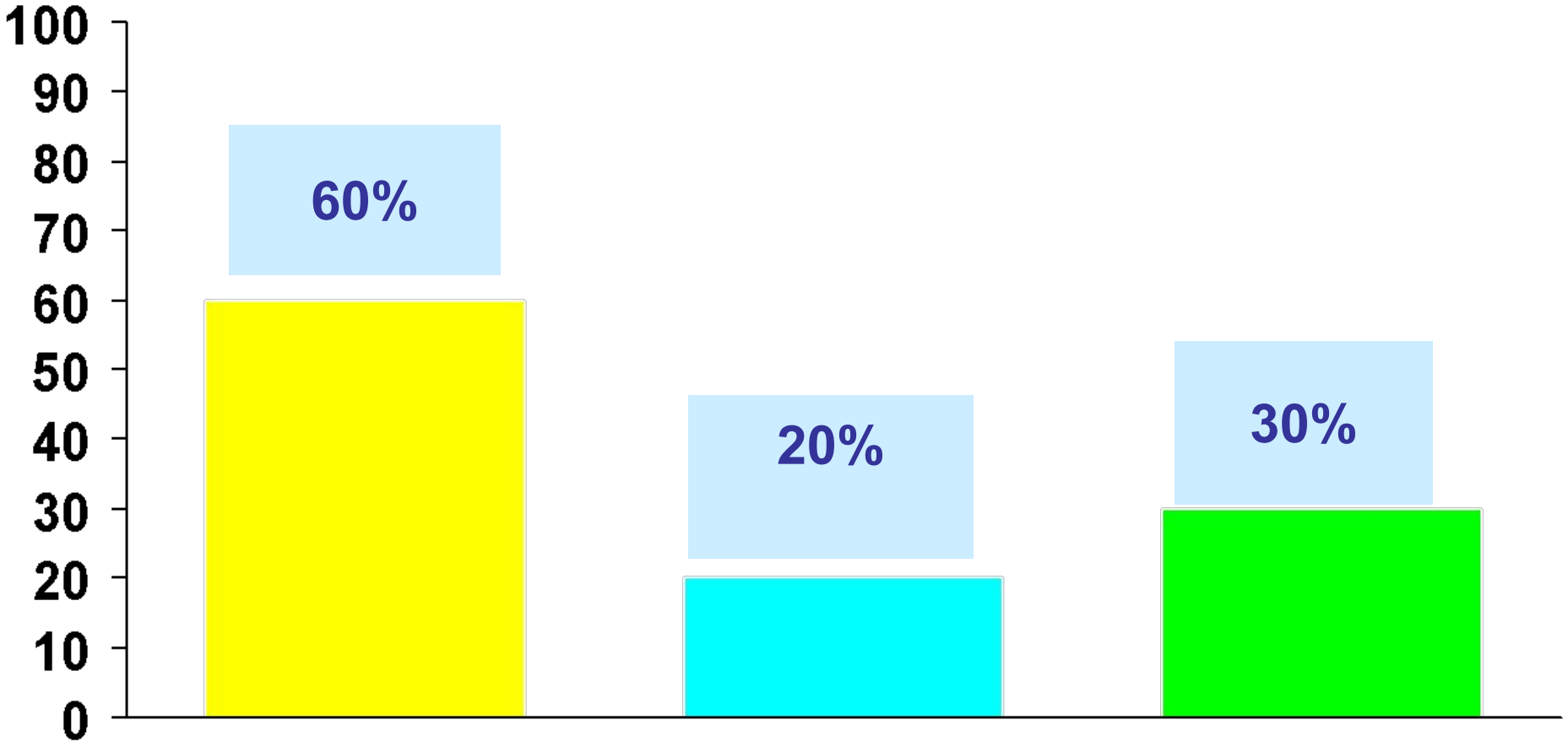
**частота депрессии – 83%**

***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




Агорафобия

Другие Тревожные расстройства

Депрессия

# *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) – *невротоидная 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

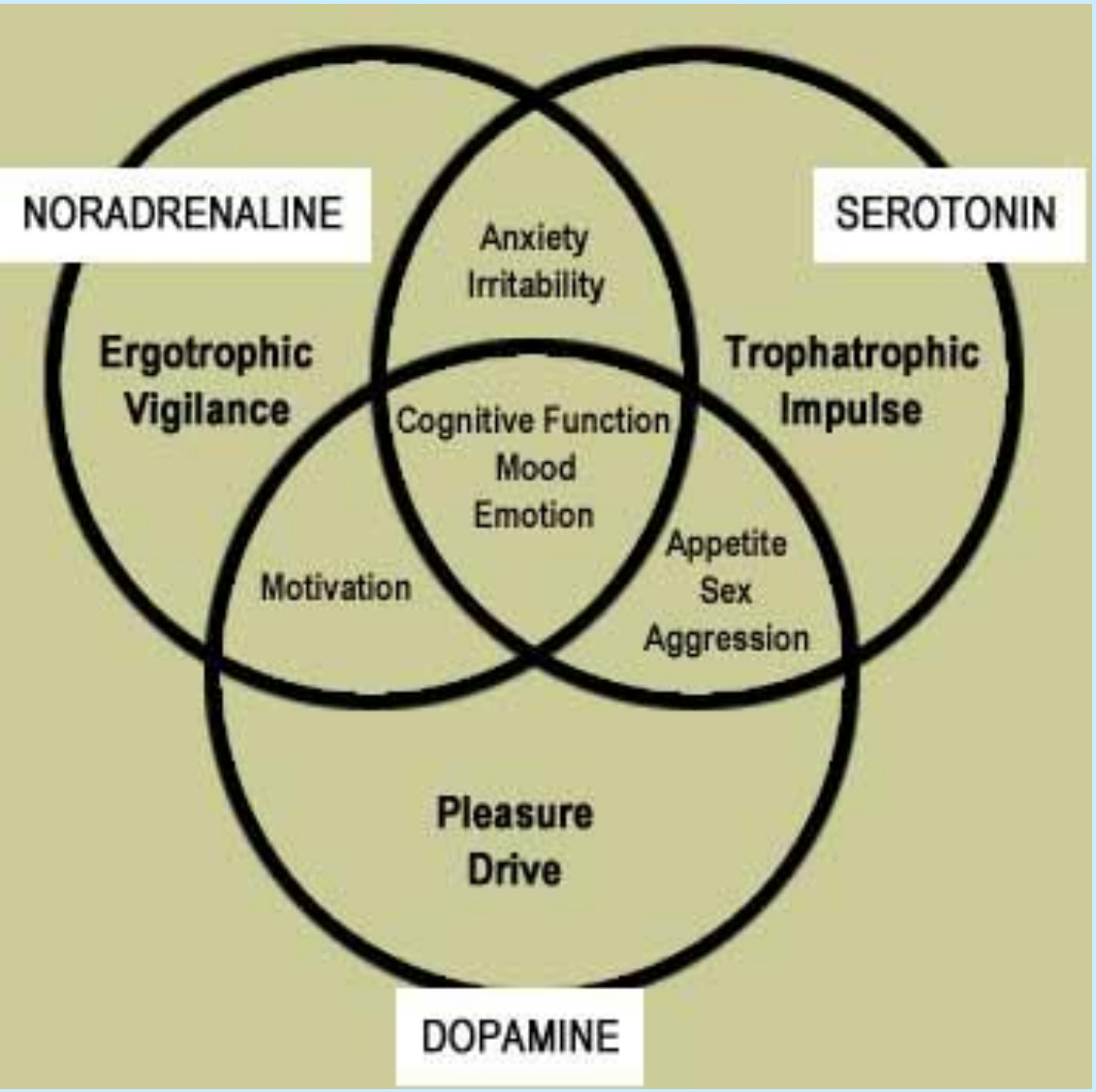
Shimoda,1932

# 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”

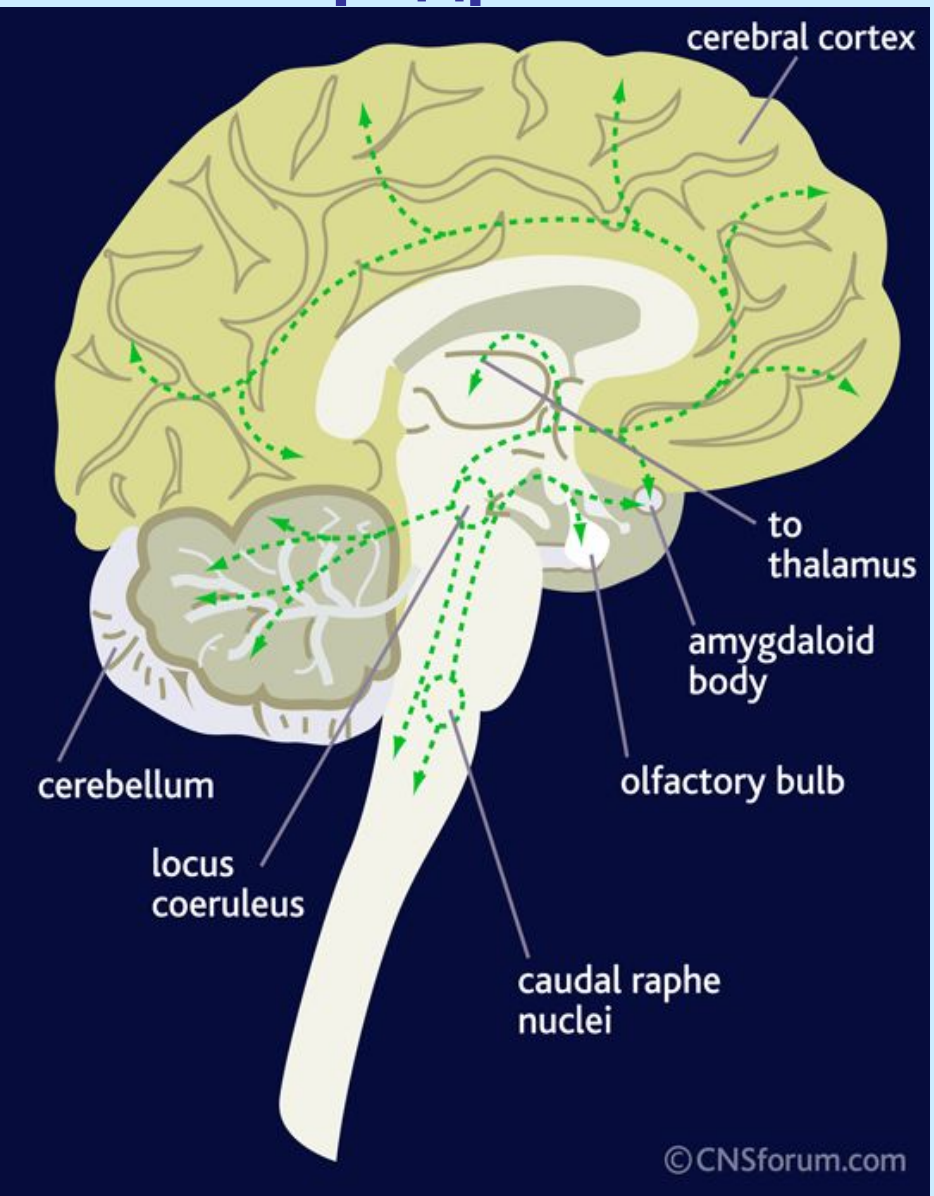
Tellenbach, 1961

# Биогенные амины: влияние на психические процессы

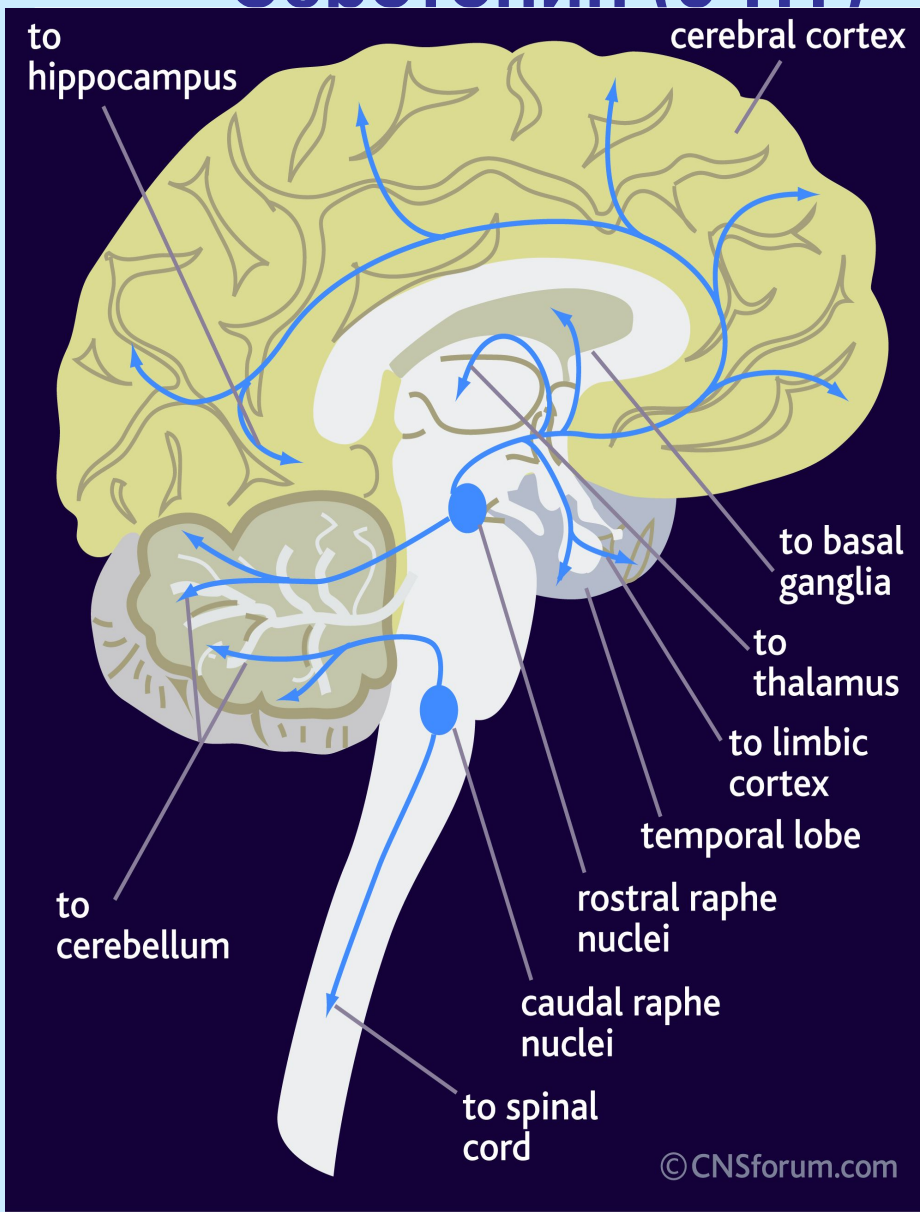


# НА- и 5-НТ пути мозга

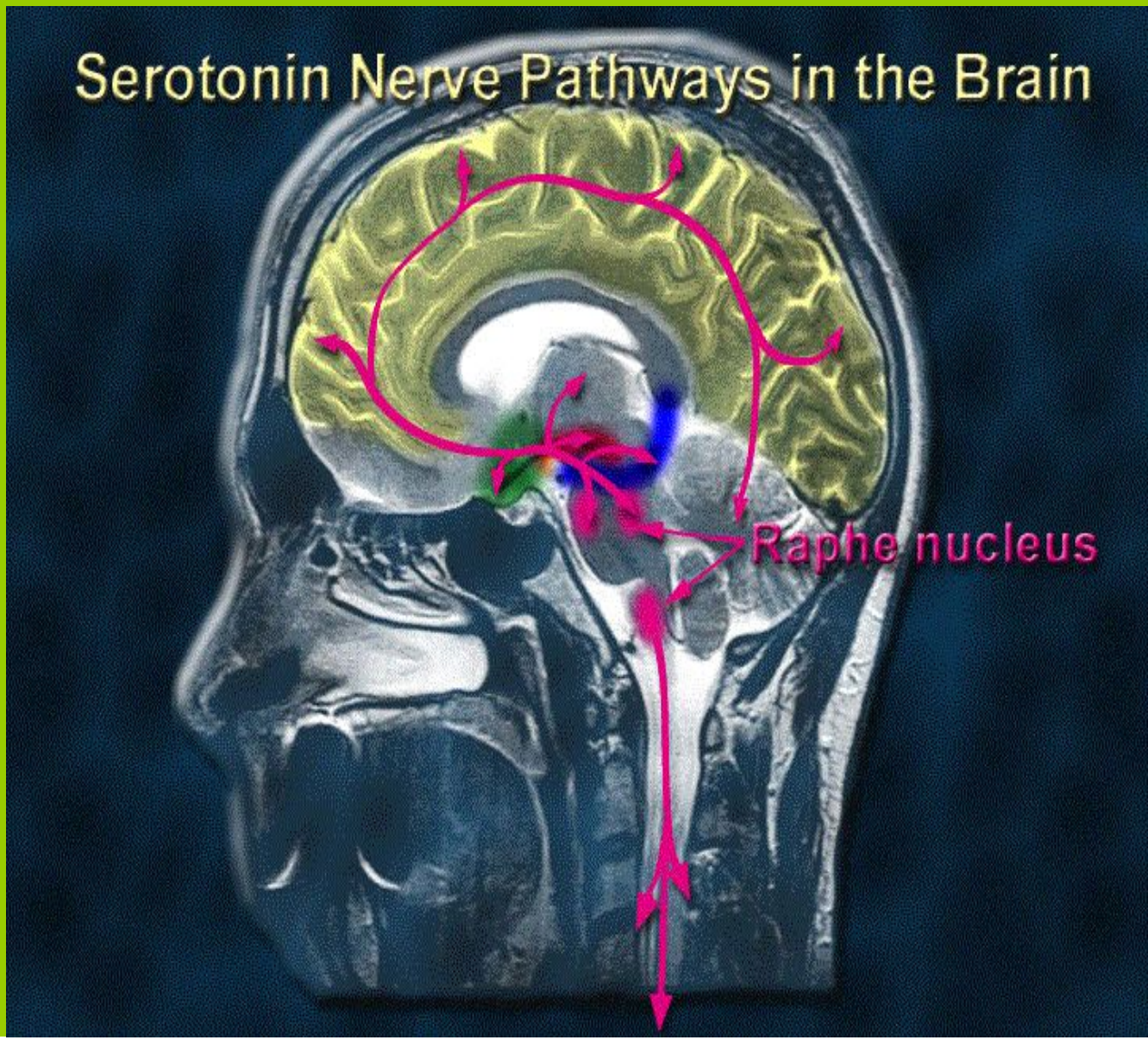
## Норадреналин




## Серотонин (5-НТ)



# 5-HT нервные пути в головном мозге

- 

# *Критерии эффективности трициклических антидепрессантов*

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

*Joyce & Paykel, 1989*

# 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 | НА-антидепрессанты |
| --- | --- |
| Депрессии сложной структуры. | Депрессии простой структуры. |
| Навязчивости. | Классические депрессии с тоскливым и тревожным аффектом и ажитацией. |
| Компульсии. | Четкие суточные колебания. |
| Панические атаки. | Поздняя инсомния. |
| Соматоформные явления. | |
| Стертые суточные колебания, либо их инверсия. | |
| Ранняя инсомния. | |
| Органическая почва. | |
| Депрессии при эпилепсии. | |