

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЦЕНТРАЛЬНИЙ МЕТОДИЧНИЙ КАБІНЕТ З ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ «УКРАЇНСЬКА
МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»

В.М. БОБИРЬОВ
А.М. СКРИПНІКОВ
О.С. ТЕЛЮКОВ

АФЕКТИВНІ РОЗЛАДИ
КЛІНІЧНИЙ ТА ПСИХОФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТИ

Навчально-методичний посібник

*для лікарів-інтернів, магістрантів, клінічних ординаторів та
аспірантів за фахом «психіатрія»*

Полтава
«Дивосвіт»
2014

Бобирьов В.М., Скрипніков А.М., Телюков О.С.

С Афективні розлади: клінічний та психофармакологічний аспекти
[Текст]: навчально-методичний посібник для лікарів-інтернів, магістрантів,
клінічних ординаторів та аспірантів за фахом «психіатрія» / Бобирьов
В.М., Скрипніков А.М., Телюков О.С. – Полтава: «Дивосвіт», 2014. – 133с.

ISBN

В навчально-методичному посібнику розглядаються питання класифікації, провідних клінічних синдромів, діагностики, лікування, прогнозу та експертизи при основних афективних розладах – біполярному афективному розладі, циклотимії та дистимії. Детально описано типові та атипові форми депресивних і маніакальних станів. Нозологічні одиниці розглядаються з позиції Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. Надаються клінічні приклади з фотоілюстраціями. Надано характеристику основних психофармакологічних засобів для лікування афективних розладів.

В посібнику розглядаються також основні проблеми сучасної суїцидології.

Для лікарів-інтернів, магістрантів, клінічних ординаторів та аспірантів за фахом «психіатрія», а також студентів медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та сімейних лікарів.

© Бобирьов В.М., Скрипніков А.М., Телюков О.С., 2014

ISBN

© «Дивосвіт», оформлення, 2014

ВСТУП

На сучасному етапі розвитку суспільства серед загальномедичних проблем особливої актуальності набуває проблема патології афективної сфери. Вивчення клініки афективних станів залишається й до сьогодні одним із головних напрямків психіатричних досліджень. Це пов'язано не лише із введенням у клінічну практику щораз новіших психофармакологічних засобів, але й зі значною поширеністю афективної патології в загальній популяції.

Депресії, зокрема, є одним з найбільш поширених захворювань у всьому світі. Ризик захворювання на депресію протягом життя становить близько 20%. За даними дослідників та ВООЗ, на початок XXI століття питома вага депресивних розладів склала близько 40% в загальній структурі психічної патології, від 3 до 6% населення землі страждає на різні види депресій, при цьому ризик розвитку тяжкого депресивного епізоду складає 15 – 20%, щороку у світі клінічно діагностованою депресією хворіють близько 200 мільйонів осіб і це число невпинно зростає. Кожна восьма людина у світі хоча би раз протягом життя потребує проведення спеціальної психофармакотерапії, спрямованої на усунення афективного розладу. При цьому слід зазначити, що 18 – 25% жінок і 7 – 12 % чоловіків хоча б раз за життя перенесли чіткий депресивний епізод, 6% жінок і 3% чоловіків при цьому лікувались стаціонарно, у 70% випадків після першого депресивного епізоду спостерігаються рецидиви захворювання, 15% депресивних хворих завершують життя самогубством, а у 60% людей що загинули внаслідок самогубства було виявлено депресивні розлади.

Частота депресій серед населення продовжує зростати: від 0,2% загальної популяції на початку століття до 4% у 1990-х роках. Така ж

тенденція спостерігається і в Україні: в період з 1973 по 2000 роки кількість зареєстрованих депресивних розладів зросла з 2,27% до 3,8% від загальної популяції.

Зрозуміло, що серед афективних порушень значно більшу увагу вчених традиційно привертають депресивні стани, як більш поширені та складні за перебігом і клінічним поліморфізмом. Поряд з цим, маніакальні розлади різної етіологічної приналежності останнім часом майже не вивчалися. Існують поодинокі наукові дослідження, присвячені переважно лікуванню маніакального синдрому в структурі окремих нозологічних одиниць, головним чином біполярного афективного розладу.

Актуальність проблеми афективних розладів обумовлена їх поширеністю, суттєвим впливом на якість життя, соціальне функціонування людини. Афективна патологія охоплює спектр захворювань, які супроводжуються вираженими медико-соціальними наслідками, серед яких інвалідність, суїциди та економічні збитки. Згідно з прогнозом ВООЗ до 2020 року депресія, як найбільш поширений афективний розлад, буде посідати друге місце після ішемічної хвороби серця серед причин інвалідності.

Не дивлячись на стрімкий розвиток психофармакології, численні дослідження клінічних проявів афективних розладів, ця проблема залишається надзвичайно актуальною, потребує подальших досліджень.

РОЗДІЛ І

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ

АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ

ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ. ЗАГАЛЬНА СИНДРОМОЛОГІЯ

До афективних розладів відносять такі порушення, при яких провідна психічна патологія міститься у зміні афекту або настрою, найчастіше у бік його пригнічення чи підвищення. Ця зміна переважно супроводжується зміною загального рівня активності, а більшість інших симптомів має вторинний характер. Як правило, ці розлади мають тенденцію до повторюваності, а початок окремих епізодів порушень нерідко пов'язаний зі стресовими подіями чи ситуаціями.

В теперішній час в усьому світі спостерігається тенденція до постійного зростання рівня захворюваності на афективні розлади, переважно депресивного характеру. Експерти ВООЗ вважають, що на початку XXI століття ці порушення стануть найпоширенішими у світі, зокрема, уніполярна депресія посіде друге місце після ішемічної хвороби серця серед десяти захворювань, що найчастіше призводять до інвалідності.

Класифікація афективних розладів. За Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду афективні розлади представлені наступними діагностичними рубриками:

F 30- F 39 Афективні розлади настрою

F 30 Маніакальний епізод

F 31 Біполярний афективний розлад

F 32 Депресивний епізод

F 33 Рекурентний депресивний розлад

F 34 Хронічний (афективний) розлад настрою (до цієї категорії відносять і підрубрики F 34.0 - циклотимія та F 34.1 - дистимія, що будуть розглянуті нижче)

F 38 Інші (афективні) розлади настрою

F 39 Неуточнені (афективні) розлади

Таблиця 1

Клінічна характеристика маніакального та депресивного розладів

Депресивний розлад *	Маніакальний розлад
стійке пригнічення настрою з переважанням негативних емоцій	неадекватне підвищення настрою від безтурботної веселості до неконтрольованої дратівливості
сповільнення асоціативних процесів, песимістичний спосіб мислення з ідеями провини, самопригнічення	прискорення мислення з надмірно оптимістичними ідеями та ідеями величч
зниження енергійності з підвищеною втомлюваністю, гіпоактивністю, пригніченням сексуального потягу та апетиту	гіперактивність з розгальмованістю інстинктів
зниження здатності до зосередження уваги	підвищена відволікаємість уваги
втрата звичних інтересів, здатності відчувати радість (ангедонія)	Репродуктивна гіпермнезія
порушення сну (найчастіше у вигляді безсоння)	зниження потреби у сні
знижена самооцінка та почуття впевненості у собі	зорова, слухова, смакова та ін гіперестезія
антивітальні переживання, парасуїцидальні та суїцидальні дії	втрата нормального соціального гальмування з багатомовністю, нав'язливістю, агресивністю, еротичністю, екстравагантністю поведінки та ін.

* депресивні розлади можуть супроводжуватись також стійкою немотивованою тривогою. Якщо тривога є провідною клінічною ознакою, такі розлади в сучасних класифікаціях розглядаються в інших діагностичних рубриках (F 40; F 41 за МКХ-10).

В даній роботі увага буде зосереджена на діагностичних рубриках F 31 та F 34, що охоплюють практично увесь спектр афективної психопатології. Повну класифікацію афективних розладів за МКХ-10 надано у додатку 1.

Основними клінічними симптомокомплексами афективних розладів є *депресивний* і *маніакальний* синдроми, головні ознаки яких наведені в таблиці 1.

Маніакальний та депресивний синдроми складають як самостійні діагностичні категорії, так і окремі епізоди біполярного афективного розладу. Крім того, вищезначені синдроми та їх складові можуть входити до клінічної картини ряду психічних, неврологічних та соматичних захворювань, про що буде сказано у відповідних розділах.

ДІАГНОСТИКА АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ

Діагностика афективних розладів полягає, передусім, у використанні клініко-психопатологічного (феноменологічно-описового) методу. Завданням лікаря-психіатра є кваліфікація синдромологічної картини афективного стану (депресія, манія чи змішаний стан) з подальшим, по можливості, визначенням її етіологічного походження. Отже, на першому етапі діагностики використовуються головні критерії депресивного, маніакального та змішаного афективного стану, що наведені нижче.

Головні критерії маніакального епізоду (за МКХ-10)

- неадекватно підвищений настрій від радісного піднесення до неконтрольованого збудження;
- підвищена енергійність аж до гіперактивності;
- збільшена мовна продукція аж до мовного натиску;
- зниження потреби уві сні;
- завищена самооцінка з можливими ідеями переоцінки аж до ідей величчї;
- порушення уваги з підвищеним відволіканням;
- тривалість епізоду не менше одного тижня з вираженим порушенням соціального функціонування.

Головні критерії депресивного епізоду (за МКХ-10)

- пригнічений настрій;
- втрата інтересів та задоволення;
- зниження енергійності;
- зниження концентрації уваги та зосередженості;
- зниження самооцінки та відчуття невпевненості у собі аж до ідей провини та гріховності;
- песимістичне бачення майбутнього;
- ідеї чи дії з само пошкодження чи суїциду;
- порушення сну;
- знижений апетит;
- тривалість епізоду не менше двох тижнів з вираженим порушенням соціального функціонування.

Головні критерії змішаного афективного епізоду (за МКХ-10)

- наявність симптомів як депресії, так і манії одночасно;
- тривалість епізоду не менше двох тижнів з вираженим порушенням соціального функціонування.

Визначення етіологічної приналежності діагностованого афективного синдрому є другим етапом клінічної діагностики. Слід зауважити, що при наявному первинному афективному епізоді це не завжди можливо, тобто визначити природу депресії чи манії можна лише в динамічному спостереженні за перебігом психічного розладу (інколи на протязі місяців чи навіть років). Однак, на цьому етапі слід враховувати такі критерії, як вік пацієнта, його спадкову обтяженість на афективні чи інші психічні захворювання, наявність супутньої соматичної патології та безпосередній зв'язок афективного епізоду з можливою психічною травмою.

В останні роки з метою діагностики афективних розладів широко використовують психометричні методи, що дозволяють оцінювати вираженість афективного стану в балах. Означене дозволяє на засадах

доказової медицини об'єктивізувати динаміку афективного стану при застосуванні тих чи інших психофармакологічних засобів (або психотерапевтичних втручань). Саме тому ці методи набули популярності в наукових дослідженнях фармакологічного спрямування, проте потребують поширення в практичній діагностичній роботі психіатрів.

Серед великої кількості психометричних методів діагностики афективних розладів провідні місця посідають методика оцінки депресії Гамільтона, а також шкала діагностики манії Янга.

Шкала Гамільтона для оцінки депресії (Hamilton Depression Rating Scale, або HAMD) була створена в 1959 р. і швидко набула великої популярності, почала широко використовуватися для оцінки тяжкості депресії в динаміці. Вона розроблена для хворих з афективними порушеннями депресивного типу та застосовується для оцінки ефективності терапії. Всі ознаки являють собою окремі прояви депресивного стану, але не одиничні симптоми, а швидше групи симптомів. Спочатку вона включала 17 ознак, що оцінюються по 3-х бальній системі. У подальшому були зроблені спроби розширити шкалу, як за рахунок включення більшого числа ознак депресії (до 24), так і за рахунок збільшення ступенів градацій оцінки кожного з них, більш детальної оцінки ступеню їх інтенсивності або частоти (від 3 до 5 балів). В даний час HAMD застосовують для об'єктивізації і співставлення показників досліджень за клініко-біологічним і психофармакологічним програмам. Найчастіше шкалу використовують з 17 пунктами (симптомами) або ж з великою їх кількістю (до 21). Сума балів за шкалою Гамільтона, якщо застосувати її до МКХ-10, відповідає: 7 – 16 балів – легкому депресивному епізоду, 17 – 27 балів – помірному депресивному епізоду, більше 27 балів – тяжкому депресивному епізоду.

Ознайомитися зі шкалою можна в додатку 2.

Шкала Янга для оцінки манії (Yang Mania Rating Scale, або YMRS) була створена в 1978 р. і складається з 11 пунктів. Шкала призначена для безперервного оцінювання інтенсивності симптомів, пов'язаних з манією. Шкалу було розроблено як інструмент для використання клініцистами. Янг та ін. рекомендують виставляти оцінки на основі клінічного інтерв'ю тривалістю 15-30 хвилин з урахуванням інформації про пацієнта, яку він сам надає, та спостережень спеціаліста, що проводить оцінку. Янг та його колеги мали намір удосконалити попередні шкали завдяки більшій кількості пунктів для підвищення точності та більш високій достовірності оцінки за рахунок використання визначених варіантів відповіді.

Сума балів за шкалою Янга, якщо застосувати її до МКХ-10, відповідає: 0-7 балів – відсутністю манії або сумнівному стану, 7-14 балів – гіпоманіакальному стану, 15 та вище балів – маніакальному стану. Ознайомитися зі шкалою можна в додатку 3.

БІПОЛЯРНИЙ АФЕКТИВНИЙ РОЗЛАД

Біполярний афективний розлад є ендегенним психічним захворюванням, яке характеризується повторними нападами (епізодами) емоційних розладів у формі маніакальних і депресивних станів з повним одужанням у міжнападковому періоді. Остання ознака надає підставу зарахувати біполярний афективний розлад до психічних захворювань зі сприятливим прогнозом.

Маніакальні епізоди звичайно починаються раптово і тривають від 2 тижнів до 4-5 місяців. Депресії мають тенденцію до більш тривалого перебігу (в середньому - близько 6 місяців, значно рідше - більше 1 року).

Вперше це захворювання було відокремлено як самостійне і названо *маніакально-депресивним психозом (МДП)* видатним німецьким вченим Е. Крепеліном у XIX ст. Термін "маніакально-депресивний психоз" в теперішній час використовується переважно як синонім біполярного

розладу, хоча в минулому діагностична рубрика "МДП" включала й хворих, що страждали тільки на депресію.



Мал. 1. Біполярний афективний розлад (маніакально-депресивний психоз). Депресивний стан.

Мал. 2. Та ж сама хвора в маніакальному стані.

W.Weygandt. Атлас психіатрії. 1902.

Епідеміологія. Частота біполярного афективного розладу у загальній популяції, за даними різних авторів, дуже коливається, що пояснюється рядом об'єктивних причин: розбіжностями у визначенні діагностичних меж цієї форми патології, методами статистичного обліку пацієнтів, значною кількістю хворих з так званими амбулаторними, циклотимічними, у тому числі прихованими варіантами згаданого розладу, які нерідко не враховуються. Серед загальної кількості госпіталізованих до психіатричного стаціонару пацієнтів хворі на біполярний афективний розлад складають у середньому від 2 до 6%.

Захворюваність на цю патологію як у чоловіків, так і у жінок приблизно однакова, на відміну від інших розладів настрою. Перший епізод може виникнути у будь-якому віці, починаючи з дитинства і закінчуючи похилим віком. Частота епізодів і характер ремісій та загострень досить

різноманітні, але ремісії мають тенденцію до скорочення з віком, а депресії стають частішими і тривалішими після середнього віку.

Етіологія. У виникненні та подальшому розвитку біполярного афективного розладу істотне значення має фактор спадковості. Доведено, що у дітей, батьки яких хворіють на афективну патологію, значно підвищується ризик захворіти на біполярний афективний розлад. Встановлено, що конкордантність у монозиготних близнюків складає близько 67 %, а у дизиготних — 23 %. Однак, незважаючи на наявність непрямих доказів спадкової й конституційної зумовленості цієї хвороби, до теперішнього часу не виявлено переконливо підтверджених генетичних маркерів, відповідних за виникнення цієї психічної недуги, хоча описується певний зв'язок між розладами настрою і генетичними маркерами для хромосом 5, 11, X. Деякі дослідники, ґрунтуючись на епідеміологічних показниках спадкової залежності, що не відповідають законам Менделя, припускаються неядерного характеру успадкування біполярного афективного розладу. За їх твердженням "аномальні" гени чи їх сполучення можуть знаходитись в РНК мітохондрій та інших цитоплазматичних органел.

Певне значення мають конституційно-типологічні чинники, що проявляються переважанням серед хворих на згаданий розлад осіб з пікнічною будовою тіла. Значну роль відіграють й преморбідні риси особистості, їх психологічна передиспозиція, зокрема, переважання серед таких пацієнтів за даними ретроспективного аналізу циклоїдного, гіпер- чи гіпотимного типів.

Початок хвороби можуть спровокувати різні порушення функції ендокринних залоз, зумовлені статевим дозріванням, вагітністю, пологами, клімаксом. Маніакальні та депресивні напади нерідко слідує за стресовими ситуаціями чи психічними травмами, однак їх наявність не є обов'язковою для постановки діагнозу. Поштовхом до розвитку хвороби

можуть стати також черепно-мозкові травми, інфекційні захворювання, інтоксикації (наприклад, алкогольне сп'яніння), гостра соматична патологія.

Патогенез. У патогенезі біполярного афективного розладу важливу роль відіграє недостатність дієнцефальних і гіпоталамічних мозкових структур, що беруть участь у регуляції емоційного стану. Існують дані про участь у розвитку хвороби порушень епіфізарно-гіпофізарних взаємосполучень, що супроводжується десинхронізацією ритмологічних процесів як на рівні мозку, так і всього організму. Біохімічним субстратом таких розладів є нейрохімічні зміни в системі моноамінів (катехоламінів та індоламінів), на чому, зокрема, будується сучасна тактика терапії даного захворювання. Досліджується роль опіоїдних пептидів, причому доведено участь бета-ендорфіну і лей-енкефаліну в генезі означеної форми психозу. Однак, сучасні дослідники вважають очевидною необхідність поєднаного, комплексного урахування змін окремих ланок нейрохімічних процесів, яким автори різних гіпотез надають основного патогенетичного значення.

Існують також психодинамічні концепції та когнітивні теорії походження афективних розладів.

Клініка. Основними проявами біполярного афективного розладу є депресивні й маніакальні стани, основні ознаки яких було наведено вище. В залежності від психопатологічної структури епізоду, ступеню вираженості афективних порушень, наявності соматичних симптомів виділяють легкі, помірні та важкі епізоди депресії з соматичними та без соматичних симптомів, гіпоманіакальні стани, манію з психотичними та без психотичних симптомів, а також змішані афективні стани.

Маніакальні стани мають наступні типові прояви: маніакальний афект, гіперактивність з руховим збудженням, прискорення темпу психічної діяльності.

Маніакальний синдром може мати різну інтенсивність та вираженість. При легкій формі (*гіпоманія*) настроїй незначно підвищений, хворі відчують внутрішнє піднесення, бадьорість, загальне задоволення. Зовнішні події, оточення сприймаються оптимістично, з веселковими відтінками, без достатньої глибини критичного осмислення. Працездатність хворих підвищується, вони стають більш активними, енергійними, відчують приплив сил. Апетит помітно підвищується, зменшується потреба у відпочинку й сні, що значно скорочує тривалість нічного сну.

При *типовому маніакальному стані*, що відповідає більш тяжкому перебігу хвороби, пацієнти надмірно веселі, постійно знаходяться в емоційному піднесенні, відчують немовби окриленість, всемогутність, що досягає рівня екзальтації. Зовні вони зазвичай виглядають молодшими, повними сил, зі жвавою і виразною мімікою.

Афективний стан відповідно змінює і зміст думок, що стають занадто оптимістичними. Судження та оцінки набувають поверховості. Підвищується самооцінка: хворі переоцінюють власні здібності, вважають, що мають неабиякі таланти. Від понадцінних думок можливе подальше формування ідей власної величі, винахідництва, реформаторства, аж до маячні фантастичного змісту. Прискорене зазвичай мислення у крайніх варіантах маніакального збудження набуває характеру непослідовного, втрачає чітке спрямування, аж до "стрибання ідей". У цей період вони балакучі, мова швидка. Увага легко відволікається, нестійка. Спостерігається загострення пам'яті, переважно її репродуктивної функції.

Виражені маніакальні епізоди супроводжуються суб'єктивним відчуттям бадьорості, невтомності, припливу фізичних і душевних сил. Внаслідок надмірного рухового збудження та порушення уваги може втрачатися цілеспрямованість. Навколишні об'єкти та події, як істотні, так і незначні, привертають увагу хворих, однак на короткий час. В деяких випадках

зміни досягають такого ступеня, що супроводжуються надмірною мінливістю уваги, коли хворий фіксує поглядом і коментує усе, що потрапляє в поле сприйняття.

Гіпербулія (підвищений потяг до діяльності) проявляється тим, що хворі намагаються зробити багато справ, беруться за все одразу, однак жодної не доводять до кінця, оскільки увага легко відволікається і переключається на щось нове. Наслідком такої непродуктивної гіперактивності нерідко є тимчасова професійна безладність.

У маніакальному стані пацієнти схильні до екстравагантних, непрактичних, нерозважливих вчинків, марнотратства, жартування у невідповідних умовах. Нерідко вони вступають у близькі стосунки з малознайомими людьми, в тому числі й сексуального характеру. Можливі також акти агресії, антисоціальних та кримінальних дій.



Мал. 3.

Мал. 4.

Хвора Ш, 22 роки. Біполярний афективний розлад (маніакально-депресивний психоз). Маніакальний епізод.

(спостереження проф. Я.П. Фрумкіна, 1962 р.)

В психіатричну лікарню госпіталізується за третім разом. Перший епізод захворювання – депресивний стан – виник у віці 18 років. Лікувалась стаціонарно, одужала через 4 місяці. В подальшому депресивний розлад розвинувся повторно через

3 роки, закінчився одужанням. Останній епізод захворювання виник за декілька днів до надходження в стаціонар: сварилась з сусідами, стала надзвичайно енергійною, повідомляла, що їй не влаштовує робота, змінила її, однак, на новому місці звернула на себе увагу неправильною поведінкою. У лікарні знаходилась в стані ідеаторно-мовного та рухового збудження. Була цинічна, сексуально розгальмована, увага легко відволікалась. Настрій підвищений, висловлювала ідеї переоцінки власних здібностей, часом гнівлива, періодично погано спить.

Під час фотографування: стан маніакального збудження середнього ступеню, прикрашується, еротично відверта, багатомовна. З боку сомато-неврологічного стану, окрім незначного схуднення, сухості слизових, почастишання пульсу до 90/хв., виражених відхилень не виявлено.

Змішаним варіантом синдрому є, так звана, *гнівлива манія*, в клінічній картині якої переважає дратівливість, невдоволеність оточуючим, причепливість, гнівливість, схильність до спалахів агресії.

Атиповими варіантами маніакального стану є непродуктивна і сплутана манії. *Непродуктивна манія* характеризується збідненням асоціацій, сповільненням мислення, зниженням активності на тлі підвищеного настрою. При *сплутаній манії* вкрай прискорюються асоціативні процеси, що призводить до сплутаності та уривчастості думок. Мовна продукція стає розірваною, навіть незв'язною, асоціації випереджують вербалізацію. Будь-які дрібниці з оточуючого потрапляють в поле сприйняття хворого, поверхово коментуються та оцінюються ним. У випадку значного збудження пацієнти втрачають такт, стають брутальними, цинічними, вдаються до вербальної і навіть фізичної агресії.

Маніакальні стани можуть супроводжуватись психотичними симптомами. При цьому підвищена самооцінка та ідеї величі переходять в маячню, а дратівливість та підозрілість - в марення переслідування. У важких випадках відмічаються виражені ідеї величі або шляхетного походження. Стрибки думок роблять мову хворих незрозумілою, безглуздою. Нехтування харчуванням, особистою гігієною може призвести до небезпечного стану дегідратації та занедбаності. В певних випадках можливий розвиток порушень сприйняття. Маячні ідеї та галюцинації можуть бути конгруентними та неконгруентними настрою. Конгруентні

психотичні розлади тісно пов'язані з афективними, зумовлені ними і відбивають порушений емоційний стан. Неконгруентні включають в себе афективно нейтральні маячні та галюцинаторні розлади, наприклад, марення відношення без почуття провини чи звинувачення або "голоси", що розповідають хворому про події, які не мають емоційного значення.

Слід відмітити, що на відміну від хворих з подібними порушеннями у рамках інших форм патології, у пацієнтів з біполярним афективним розладом самосвідомість, інтереси й прагнення не спрямовані на маячні чи галюцинаторні феномени. Психотичні розлади у цих хворих, особливо ті, що мають конгруентний афекту характер, виконують своєрідну роль "продуктивного змісту" відчуття оптимізму, піднесення, надмірної енергії, душевної і фізичної могутності. Навіть у випадку *маніакальної парафренії* свідомість і особистість хворих не охоплені маячними ідеями фантастичного сенсу. Крім того, маячня при маніакальних станах не має характеру безперечної суб'єктивної впевненості, у висловлюваннях чимало нестійких тверджень, від яких хворі можуть відмовитися, якщо їх переконати.

Маніакальні епізоди в структурі біполярного афективного розладу, на відміну від депресій, часто розвиваються на субклінічному рівні (гіпоманія); важкі форми маній зустрічаються рідше. Це дозволило дослідникам класифікувати I та II типи згаданого захворювання.

Депресивні стани спостерігаються значно частіше, ніж маніакальні. Клінічна картина ендогенної депресії складається із тріади симптомів, а саме: зниженого до патологічного рівня настрою з переважанням негативних емоцій, ідеаторної та рухової загальмованості.

Легкий депресивний епізод (або початок розвитку депресії) супроводжується незначним зниженням настрою, що може мати різноманітне забарвлення: відчуття смутку, нудьги, похмурості, пригнічення, тривоги т. ін. У найлегших випадках, коли афективні

порушення малодиференційовані, депресивне забарвлення настрою виявляється послабленням емоційності під час контактів з оточенням, втратою здатності радіти, веселитися, отримувати задоволення. Відмічається втомлюваність, млявість, знижується загальний життєвий тонус. Хворі невдоволені собою, власними вчинками, самооцінка знижується, що загалом відбивається на креативності - втрачається здатність до творчої діяльності. Людина з легким депресивним епізодом, як правило, стурбована означеними симптомами, затруднюється виконувати звичайну роботу і бути соціально активною, однак повністю не припиняє функціонувати. Нерідко пацієнти та їх близьке оточення вважають наявний розлад проявом лінощі, слабкої волі, відсутності відповідальності т. ін. В подальшому, коли відбувається більш глибоке усвідомлення власного психічного стану, який не відповідає вимогам потрібного темпу соціальної діяльності, з'являється песимістична налаштованість, відчуття самотності, хворі розуміють, що змінилися.

Легкий епізод депресії (порушення циклотимічного типу) може супроводжуватись соматичною симптоматикою: розлади сну, апетиту, головний біль, порушення функцій системи травлення, неприємні відчуття в усьому тілі, зниження лібідо.

Таким чином, при депресивному стані легкого ступеню переважають суб'єктивні порушення без наявності зовнішніх та поведінкових ознак. Це утруднює розпізнавання афективних розладів і потребує цілеспрямованого виявлення згаданих симптомів і особливостей динаміки порушень протягом доби.

Помірний депресивний епізод. Поглиблення депресії призводить до посилення афективних розладів, робить їх більш клінічно виразними і полегшує діагностування. Окрім об'єктивних відчуттів і переживань, про депресію свідчать зовнішній вигляд, висловлювання, поведінка хворого. Помітнішими стають ознаки ідеаторної та моторної загальмованості.

Обличчя хворого гіпомімічне, зажене, сумне, погляд згаслий або похмурий, постанть стражденна. Характерним симптомом є так звана складка Верагута - верхні повіки опущені і вигнуті під кутом угору.



Мал. 5. Депресивний синдром. Складка Верагута.
(E. Bleuler. Підручник з психіатрії, 1943)

Мислення стає сповільненим, збіднюються асоціації, знижуються мнестичні здібності. Хворі розмовляють тихим, монотонним, маломодульованим голосом. Відповіді стислі, короткі, висловлювання песимістично забарвлені. Наявні ідеї власної неповноцінності, провини. Пацієнти рухливо сповільнені, малоактивні, мляві. Клінічна картина у цю стадію розвитку визначається як клінічна ендегенна депресія.

Тяжкий депресивний епізод формується у складних випадках розвитку депресії. Він може супроводжуватись або не супроводжуватись психотичною симптоматикою. Характерною для цього стану є велика туга, що супроводжується фізичними відчуттями тяжкості в грудях і серці (передсерцева туга), голові. Типові висловлювання хворих: "голова – немов у лещатах, набита важким камінням", "камінь у грудях".

Мислення у таких хворих стає сповільненим, млявим, об'єм асоціацій звужується до кола монотематичних думок депресивного змісту: особистої малоцінності (самоприниження), самозвинувачення, гріховності, жебрацтва. У міру поглиблення депресії ці ідеї, починаючи з понадцінних, досягають рівня маячних. В деяких випадках ідеаторне сповільнення досягає виразу неможливості мислити, суб'єктивного відчуття "отупіння".

Мова стає не тільки повільною, але й надто лаконічною, майже елементарною.

Порушується увага з ускладненням зосередження, різко погіршується запам'ятовування нової інформації, відтворення минулих подій.

Дуже часто спостерігаються чисельні сенестопатії у вигляді неприємних відчуттів у грудях, голові, інших частинах тіла, що свідчить про глибинний, вітальний характер афективних порушень. Хворому складно конкретизувати ці відчуття та їхню локалізацію. На тлі сенестопатій та загального психічного стану виникають іпохондричні розлади, пацієнти вважають себе тяжкохворими.

Перцептивні порушення проявляються переважно гіпестезією та психосенсорними розладами. Навколишнє середовище сприймається знебарвленим, сірим, одноманітним. Їжа втрачає смак, пригнічуються нюхові відчуття. Змінюється суб'єктивна тривалість часу: він минає вкрай повільно, тому день здається надто довгим.

У випадку психотичної форми тяжкого депресивного епізоду можливий розвиток слухового чи нюхового галюцинозу. "Голоси" мають, як правило, звинувачуючий або ображаючий характер, "запахи" - смердючого м'яса чи бруду.

Зовні хворі виглядають вкрай пригніченими, похмурими. Погляд тужливий, у важких випадках застиглий, що свідчить про душевний біль, страждання. Позиція одноманітна, практично не змінюється, голова й руки опущені. Хворі пересуваються, повільно піднімаючи ноги. Зниження рухової активності може досягати ступеню депресивного ступору, коли хворі нерухомо лежать або сидять, опустивши голову, занурені у власні тяжкі думки. Обличчя маскоподібне, із застиглим виразом страждання і скорботи, інколи амімічне.



Мал. 6.



Мал. 7.

Хвора Л, 45 років. Біполярний афективний розлад (маніакально-депресивний психоз). Депресивний стан.

(спостереження проф. Я.П. Фрумкіна, 1962 р.)

Перший епізод захворювання – депресивний стан – розвинувся після пологів у віці 22 років. В наступні роки госпіталізувалась з приводу депресивних та маніакальних станів більше 10 разів. Після кожного епізоду хвороби одужувала, працювала. Останній раз лікувалась стаціонарно 3,5 місяці і була виписана з одужанням два роки тому. Останній епізод захворювання (депресивний розлад) почав розвиватись за два тижні до надходження в лікарню: з'явився тужливо-пригнічений настрій, поганий сон, перестала працювати по господарству, погано їла, висловлювала ідеї гріховності, провини, повідомляла, що хоче померти.

Під час фотографування: рухливо загальмована, сидить в депресивній позі, розмовляє тихим монотонним голосом, на запитання відповідає неохоче, майже не залишає ліжка, відмовляється від їжі. Висловлює ідеї самозвинувачення, суїцидальні думки. Говорить про „страшні муки”, про смерть, що, немовби, чекають на її родину. Відмічається добове коливання психічного стану (зранку тужливий настрій підсилюється, а увечері дещо покращується), схильність до закріпів, сухість шкіри та слизових оболонок, деяке почастишання пульсу. Артеріальний тиск 130/80 мм рт. ст. Інших порушень в сомато-неврологічному стані не виявлено.

Стан депресивного ступору може змінюватись раптовим нападом збудження, вибухом відчаю, гострої туги та безпорадності (*меланхолійний раптус*), під час якого хворий здатний до брутального самокаліцтва, іноді летального, чи самогубства.

Значного ступеню вираженості набувають соматичні симптоми. З'являється безсоння, апетит порушується аж до анорексії. У пацієнтів

знижується вага, вони помітно худнуть, знижується тургор й еластичність шкіри. Нерідко буває закреп, вегетативні розлади у вигляді гіпергідрозу кінцівок, гіпотермії, акроціанозу. Страждають функції залоз внутрішньої секреції: зникає лібідо, у жінок порушується менструальний цикл аж до аменореї.

Ендогенні депресії характеризуються певними добовими коливаннями психічного стану: деяке полегшення спостерігається у вечірні години. За особливо тяжких форм депресій, особливо з психотичними симптомами, такі коливання стають майже непомітними.

В залежності від суб'єктивного тону афекту при депресіях виділяють тужливі, тривожні та анестетичні депресивні стани.

Тужлива депресія проявляється домінуванням відчуттів туги, суму, пригнічення, скорботи та безвиході. Досить характерним для цієї форми є депресивна деперсоналізація у вигляді *хворобливої психічної анестезії (anaesthesia psychica dolorosa)*. Хворі при цьому переживають своєрідне емоційне зубожіння, що супроводжується усвідомленням власної емоційної неспроможності. Втрачається можливість емоційно реагувати на будь-які події у навколишньому середовищі, незалежно від їх особистої значущості, при збереженні раціональної оцінки. Найтяжчими бувають переживання з приводу втрати природних почуттів до близьких (психічна анестезія). Пацієнти вкрай болісно реагують на власну нездатність співчувати іншим, відчувати радість, задоволення (ангедонія). Вони страждають від втрати "вітальних емоцій": відчуття відпочинку після сну, голоду та спраги, статевого задоволення, приємної втоми після фізичного навантаження ("м'язові радощі"). Хворі відчувають болісну зміну особистості, відчуження від власного "Я", душевне спустошення.

Зовні хворі малорухомі, поводяться замкнено, нездатні виконувати звичну, навіть елементарну роботу. Поряд з тужливим афектом наявні тривога, внутрішнє напруження, неспокій, побоювання щодо життя та

здоров'я близьких. Мислення прискорене, малопродуктивне. Хворі висловлюють сумніви, невпевненість щодо прийнятих рішень, зосереджуються на можливих неприємностях, не можуть позбутися тяжких думок. Увага нестійка, концентрується на темах тривожного, депресивного змісту.

Тужлива депресія досить часто супроводжується поступовим формуванням антивітальних переживань, що переходять в суїцидальні думки, наміри і дії. Деколи парасуїцидальна активність обмежується самопошкодженнями, які, однак, можуть закінчитись летально. Вітальний характер депресії у хворих з вираженою тугою нерідко надає суїцидальним спробам імпульсивний характер.

Тривожна депресія. Провідною ознакою клінічної картини цієї форми депресії є тривога. Хворі фіксовані на можливих невдачах, неприємностях, що очікують їх у майбутньому. Вони насторожено, з побоюванням сприймають оточення. Нерідко у структурі тривожного варіанту депресії спостерігаються нав'язливі страхи: пацієнти бояться збожеволіти, померти т. ін. Такі фобії можуть супроводжуватися різноманітними сенестопатіями: відчуття печіння, горіння, холоду без чіткої локалізації. Найчастіше неприємні відчуття з'являються в загрудинній і надчеревній ділянках, у голові, дистальних відділах кінцівок. Сенестопатичні відчуття, в свою чергу, сприяють розвитку іпохондричних побоювань. Останні часто мають форму спалахів страху смерті з різким психомоторним збудженням, відчаєм, плачем, схильністю до суїцидальних дій. Своєрідну форму має порушення сприйняття часу у таких пацієнтів: час сприймається як прискорений, а минулий день - тривалий.

Тривожний компонент в структурі депресивного синдрому супроводжується виразними агрипнічними порушеннями, коли хворі погано засинають, не сплять або часто прокидаються. Апетит нерідко

підвищується. Хворі стають надто нав'язливими, рухливими аж до неупорядкованих хаотичних рухів у виражених випадках.

Тривожно-ажитований стан характеризується зміною психомоторної загальмованості на руховий неспокій: хворий стереотипно ходить, плаче, стогне, заламує руки, голосить, погляд блукаючий, неспокійний, напружений, міміка мінлива.

Анестетична депресія, відповідно до назви, характеризується переважанням емоційної нечутливості, коли на тлі незначної психомоторної загальмованості розвивається депресія з відчуттям втрати афективного резонансу, що проявляються зниженням реакції на оточення. Хворих ніщо не радує, не хвилює, навіть те, що стосується їхніх дітей і рідних. Пацієнти зазвичай скаржаться на втрату емоцій, почуттів, повідомляють, що стали начебто "емоційно кам'яними", "дерев'яними", нездатними до співчуття.

Описані вище три форми депресії є найбільш розповсюдженими. В залежності від характеру симптому, що переважає в картині депресивного епізоду, виділяють також інші форми депресії: маячну, ажитовану, тривожно-меланхолійну, гіпо- і циклотимічну, іпохондричну, „матову”, „закам'янілу”, з дереалізацією і деперсоналізацією, з нав'язливостями, з соматичною обтяженістю, кататоноподібну, параноїдну. Однак, такий розподіл є доволі умовним внаслідок нечіткості клініко-діагностичних меж окремими варіантами.

Прихована депресія. У рамках біполярного афективного розладу можуть спостерігатися депресії, які найчастіше маніфестують фізичними або вегетативними симптомами. За соматичними порушеннями приховуються справжні причини вегетативних і фізичних аномалій, що створює труднощі в розпізнаванні таких депресивних розладів.

Таким чином, під прихованою (*маскованою, соматичною, депресією без депресії, ларвованою*) депресією розуміють стан, при якому соматичні

симптоми виступають на перше місце в клінічній картині, а її психопатологічні прояви залишаються на другому плані.

Прояви депресії різноманітні і можуть нагадувати будь-яке фізичне захворювання. Саме так і розцінюють власний стан хворі з ознаками прихованої депресії. Діагностування таких розладів досить складне, потребує часу, а пізнє їх розпізнавання є небезпечним, оскільки хворі з прихованою депресією часто вдаються до самогубства.

До кола обов'язкових клінічних проявів прихованої депресії належать не тільки соматичні і вегетативні, а й психічні ознаки. Можливість маніфестації депресивних епізодів при біполярному афективному розладі під маскою соматовегетативних порушень, наявність соматичного етапу в розвитку хвороби, постійність соматичних розладів при ньому, відмічає більшість сучасних дослідників.

Проблема прихованої депресії набула особливого значення в останні 25-30 років, що обумовлене підвищенням престижу психіатрії, широким впровадженням антидепресантів в медичну практику, наближенням психіатричної допомоги до населення та деякими іншими факторами. Погляди на нозологічну природу прихованої депресії суперечливі: одні автори вважають її ендогенним захворюванням, в той час як інші припускають можливість її психогенного та органічного походження.

Клінічна картина соматичних проявів прихованої депресії може нагадувати багато органічних і функціональних захворювань. Неспецифічність цих розладів та їх домінуюче положення в клінічній структурі прихованої депресії – одна з головних причин тривалого обстеження та безуспішного лікування таких хворих у лікарів інших спеціальностей та пізньої постановки психіатричного діагнозу. Не менш небезпечна і протилежна тенденція – рішуче діагностування прихованої депресії у хворих з рідкісними і млявими формами соматичних захворювань. У зв'язку з цим питання правильного та своєчасного

діагностування прихованої депресії набуває важливого медичного та соціального значення.

Для диференційної діагностики прихованої депресії та схожих з нею соматичних захворювань використовують критерії, розроблені з урахуванням симптоматики прихованої депресії, її перебігу та реакції на терапію.

В.Ф. Десятниковим (1981) запропоновано три групи диференційно-діагностичних критеріїв. Критеріями 1-ї групи, що ґрунтуються на аналізі симптоматики депресії, є наступні:

1. Обов'язкова наявність субдепресивних станів, для яких характерними є добові коливання з підвищенням інтенсивності в нічні та передранкові години і покращенням стану надвечір. Субдепресивні стани в рамках прихованої депресії поділяють на меланхолійні (наближені до класичної меланхолії), гіпотимічні (помірно знижений настрій з гіпогедонією та втратою почуття перспективи), астенічні (з переважанням явищ психічної та фізичної астенії), астеногіпобулічні (астенія з пониженим прагненням до діяльності), апатико-адинамічні (з переважанням байдужості і зниженням психічної енергії та активності), боязкі (тривожність, побоювання, помисливість).

2. Велика кількість стійких і різноманітних соматовегетативних скарг, що не вкладаються в межі певної хвороби. Характерною є своєрідність скарг, їх поліморфізм, безпідставність, тривалість, топографічна атиповість.

3. Наявність розладів вітальних функцій: порушень сну, менструального циклу, апетиту, потенції, схуднення.

4. Поява характерних добових коливань субдепресивних станів і соматовегетативних проявів.

Критерії 2-ї групи ґрунтуються на урахуванні особливостей перебігу захворювання. До них відносять: 1) періодичність, хвилеподібність

соматовегетативних та психічних розладів, спонтанність їх виникнення та зникання, аналогічні порушення, що спостерігались в минулому; 2) сезонність (осінньо-весіння) прояву нападів захворювання; 3) поліморфізм ознак, що проявляється черговими змінами афективних та вісцеровегетативних синдромів від нападу до нападу.

Диференційно-діагностичні критерії 3-ї групи передбачають два основні моменти: відсутність ефекту від соматичної терапії та наявність ефекту від терапії антидепресантами.

В залежності від того, які ознаки прихованої депресії (соматичні, вегетативні чи психічні) знаходяться на першому плані в клінічній картині захворювань, виділяють п'ять основних варіантів прихованої депресії: алгічно-сенестопатичний, агрипнічний, діенцефальний, obsесивно-фобічний і наркоманічний. При будь-якому із вказаних варіантів обов'язковими є депресивні розлади, що складають основу захворювання.

До *алгічно-сенестопатичного* варіанту прихованої депресії належать випадки, за яких провідними є скарги на біль, неприємні відчуття в різних частинах тіла. Характерні своєрідний, нестерпний біль, неприємні відчуття протопатичного характеру (сенестопатії) і парестезії. При алгічно-сенестопатичному варіанті відповідно до локалізації болю можна виділити абдомінальний, кардіалгічний, цефалічний та паналгічний синдроми.

Для абдомінального синдрому характерні біль, спазми, парестезії в епігастрії, за ходом кишечника, у ділянці печінки. Хворі відчують тяжкість, тиск, "переповнення", "розширення", "вібрацію" шлунка, нудоту, болісну відрижку. Біль частіше тривалий, ниючий, розпираючого, тупого характеру, але періодично на цьому тлі виникають короткочасні сильні болі. Інтенсивність його залежить від періоду доби: найсильнішим біль буває вночі і вранці. Він не пов'язаний з прийомом і характером їжі. Зазвичай знижується апетит. Хворі худнуть, у них буває закреп, рідше -

пронос. До постійних проявів цього синдрому, окрім болю, належить метеоризм - відчуття здуття, переповнення, бурчання в кишечнику.

При кардіалгічному синдромі провідними є скарги на біль, і неприємні відчуття різного характеру й інтенсивності в ділянці серця, печіння, горіння, тиснення у ділянці передсердя, спазми, пульсації, сильне серцебиття тощо. Хворі характеризують свої відчуття нетипово: "вогнем пече в грудях"; "шум у серці"; "стукання"; "судоми"; "уколи"; "розширення"; "спазми за грудниною"; "стягування грудної клітки" т. ін. Локалізація болю обмежується ділянкою груднини, верхівки серця, але хворий вказує на його глибоке розташування. Біль іррадіює в шию, лопатку, живіт, голову. Серцеві, знеболювальні препарати зменшують інтенсивність, але не знімають його.

При цефалічному синдромі переважає головний біль, який часто спостерігається в структурі різних варіантів прихованої депресії і розцінюється як один із домінуючих соматичних симптомів. Хворим важко описати особливості головного болю, але вони відмічають стійкий і тяжкий його характер. Нерідко біль супроводжується неприємними відчуттями сенестопатичного відтінку, пацієнти відчувають печіння, розширення, тяжкість, тиск, пульсацію, стягування, заніміння, порожнечу.

Мігруючий біль домінує за паналгічного синдрому. Він не має постійної локалізації, пересувається з однієї частини тіла до іншої, іноді охоплює все тіло.

Характерною ознакою агрипнічного варіанту прихованої депресії вважають стійкі порушення сну, що проявляються ранніми пробудженнями (нічними або передранковими - о 3.00 - 4.00 годині), скороченням тривалості сну та відсутності ефекту від снодійних засобів.

Діенцефальний варіант прихованої депресії найскладніший за структурою і найрізноманітніший за клінічними проявами, а тому його нелегко кваліфікувати. Він супроводжується вегетовісцеральними

пароксизмами, вазомоторно-алергічними і псевдоастматичними станами на тлі соматичного і афективних розладів, що клінічно подібні до загальновідомих синдромів ураження гіпоталамічної ділянки. Кризи при вегетовісцеральному синдромі (відчуття удару, запаморочення, зупинки та перебоїв серця, похитування, тремтіння, біль в ділянці серця, оніміння, пітливість, слабкість, тривога, страх смерті т. ін.) характеризуються переважанням яскравих суб'єктивних розладів при відсутності об'єктивних ознак кризи, відсутністю стереотипності та домінантної системи прояву при їх повторенні. Для правильного розпізнавання вазомоторно-алергічного та псевдоастматичного синдромів мають значення відсутність об'єктивних ознак органічної патології при обстеженні порожнини носа, гайморових пазух та дихальних шляхів.

При *обсесивно-фобічному варіанті* прихованої депресії переважають нав'язливі побоювання, спогади, думки, що супроводжуються усвідомленням їхньої хворобливості, насильства над власним „Я" і бажанням подолати ці стани разом зі страхом, найчастіше – страхом смерті. Зовнішні прояви суто депресивних порушень незначні, а іноді їх зовсім не буває. Особливість цього варіанту прихованої депресії полягає в тому, що клінічна картина визначається не сомато-вегетативними, а психічними феноменами. Симптоматика обсесивно-фобічного варіанту маскованої депресії затіняє різні вегетативні, соматичні й, головне, афективні порушення. Це своєрідна „психічна" маска депресії, що поєднує невротичну та депресивну симптоматику.

Наркоманічний варіант прихованої депресії характеризується періодами алкоголізації, що зумовлені періодичними порушеннями афективної або сомато-вегетативної сфер, провідним мотивом яких є бажання подолати внутрішній дискомфорт.

Незалежно від форми прихованої депресії обов'язковими її проявами є стерті рудиментарні афективні порушення у формі субдепресій. Їх

виявляють під час цілеспрямованого опитування та уважного спостереження. Саме невиражені ознаки депресивних розладів об'єднують усе розмаїття сомато-вегетативних проявів депресії і слугують вірогідним діагностичним критерієм хвороби.

Перебіг хвороби. Згідно з МКХ-10 при біполярному афективному розладі маніакальні напади, що тривають від 2 до 4-5 тиж (в середньому - 4 міс), чергуються з депресивними, тривалішими (у середньому майже 6 міс), між якими настає одужання. За минулими діагностичними класифікаціями виділяли монополярний перебіг маніакально-депресивного психозу, при якому мали місце виключно депресивні напади. В теперішній час у міжнародних класифікаціях такий тип МДП називають рекурентним депресивним розладом (МКБ-10), або великим депресивним розладом (DSM-IV).

На різних етапах хвороби можуть бути й циклотимічні фази (зазвичай на ранніх стадіях), і психотичні. Тип перебігу хвороби залежить від характеру, тривалості, частоти або кількості фаз. Біполярний афективний розлад має безліч варіантів перебігу: від поодиноких нападів до нескінченних, тобто континуального чергування; від коротких нападів до варіантів з окремими тривалими фазами.

Інтермісії (міжнападові періоди) мають різну тривалість, що також є показником перебігу біполярного афективного розладу. Цей показник варіює у широких межах. Тривалість світлих проміжків жодним чином не пов'язана з проявом клінічних ознак хвороби. Короткочасними й надто тривалими можуть бути розлади як циклотимічного рівня, так і тяжкі (психотичні). Після виходу із хворобливого стану у хворих цілком відновлюються преморбідні характеристики, професійні навички, залишається незмінним коло інтересів та зберігаються емоційні зв'язки з рідними та друзями. Однак, традиційні уявлення про відсутність змін особистості після нападів біполярного афективного розладу, за думкою

деяких авторів, не завжди відповідають дійсності. Зокрема, після депресивних епізодів виникає зниження енергетичного потенціалу, ослаблюється ініціативність та цілеспрямованість, хворі стають нерішучими, ригідними, стереотипними.

ЦИКЛОТИМІЯ

Циклотимією називають таку форму біполярного афективного розладу, при якій послаблена афективна симптоматика (гіпоманіакальна та субдепресивна) не досягає психотичного рівня. Е. Кречмер (1921), П. Б. Ганнушкін (1933), К. Леонгард (1964) вважали циклотимію конституційно зумовленим типом особистості, що проявляється схильністю до значних відхилень у настрої.

Гіпоманіакальні стани характеризуються надмірною активністю, завищеною самооцінкою, що може призвести до мікросоціального конфлікту. Поведінка, хоча й екзальтована, зберігає зовнішню впорядкованість. Тому такі пацієнти до психіатричних закладів потрапляють рідко.

Субдепресивні епізоди (циклотимічна депресія) супроводжуються погіршенням настрою, песимістичною оцінкою оточення, загальмованістю, тугою, тривогою, страхами й байдужістю, іпохондрією, астеною, подеколи - суїцидальними тенденціями.

Тривалість таких станів складає в середньому 1,5-2 місяці.

Якщо напади змінюються протягом кількох діб і навіть годин, або симптоматика має нехарактерні прояви (астенія та її варіанти - істериформна, obsesивна; прояви маскованої депресії, побоювання самотності, смерті та ін.), така циклотимія має назву *атипової*. Такі зміни виникають на тлі чіткого прояву особистісних рис характеру. Циклотимія може спостерігатися протягом усього життя з періодами стабільного

настрою протягом багатьох місяців, остаточно припинитися або трансформуватися до типових проявів біполярного афективного розладу.



Мал. 8. Хвора С., 20 років.
Циклотимія. Депресивний стан.
(спостереження проф. Я.П. Фрумкіна, 1962 р.)

Мал. 9. Та ж хвора в
гіпоманіакальному стані

Захворіла за 1,5-2 тижні до надходження в психіатричну лікарню. Поступово з'явився тужливо-пригнічений настрій, знизився апетит, погіршився сон, виникло неприємне відчуття сухості у роті, схильність до закрепу, тахікардія, знизилась вага.

Під час фотографування: пригнічена, вираз обличчя страждальний, зліва складка Верагута, рухи дещо сповільнені, голос тихий, мова повільна. Вважає себе невиліковно хворою. Увечері стан поліпшується. Артеріальний тиск 130/70 мм рт. ст. З боку фізичного стану, окрім перерахованих, інших відхилень не виявлено.

ДИСТИМІЯ

Дистимією називають хронічний депресивний настрій, що не досягає ступеня легкого, помірного чи важкого епізоду рекурентної депресії. У таких людей бувають періоди (дні, тижні), які вони самі розцінюють як добрі. Але більшу частину часу (нерідко протягом місяців) вони відчувають слабкість, постійну втому, ангедонію, внутрішній дискомфорт. Все стає важким і ніщо не викликає задоволення. Хворі схильні до похмурих думок, скаржаться на поганий сон і почуття внутрішнього невдоволення, однак, в цілому задовільно справляються з основними вимогами повсякденного життя.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БІПОЛЯРНОГО АФЕКТИВНОГО РОЗЛАДУ

Захворювання найчастіше маніфестує у зрілому віці, але його початок може припадати навіть на допубертатний період.

Депресивні та маніакальні епізоди у дітей найчастіше мають атиповий перебіг, з різними сомато-вегетативними "масками" та порушеннями поведінки. Постановка діагнозу біполярного афективного розладу в такому віці потребує ретроспективного вивчення хвороби або спостереження за її розвитком у динаміці.

У підлітків циклотимічні форми характеризуються значною атиповістю проявів, що значно утруднюють діагностику. У них найчастіше спостерігаються поліморфні зміни поведінки: від незначних диференційованих ознак до клінічно сформованих поведінкових реакцій. Суто афективні прояви депресивного розладу (туга, тривога, відсутність емоційного резонансу т. ін.) виражені незначно, або взагалі відсутні. Внаслідок згаданих порушень у підлітків складно встановити клінічний тип депресії.

Гіпоманіакальні стани в пубертатний період також мають атиповий перебіг і проявляються переважно психопатоподібними розладами: розгальмованістю, збудливістю, зарозумілістю, агресією т. ін.

З віком тривалість епізодів має тенденцію до збільшення, що особливо стосується депресивних епізодів. Однак, вже у підлітковому віці можуть спостерігатися тривалі афективні напади. З віком також збільшується частота депресивних епізодів у порівнянні з маніакальними.

ЛІКУВАННЯ АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ

Лікування біполярного афективного розладу проводиться з урахуванням епізоду захворювання - маніакального чи депресивного, їх

проявів (циклотимічна або психотична), а також особливостей структури психопатології.

На сучасному етапі домінуючим у лікуванні є застосування психофармакотерапії. Дози психотропних препаратів мають бути достатніми для досягнення повної редукції симптомів та становлення інтермісії. Неадекватне зниження дозування сприяє хронізації процесу на субклінічному рівні та формуванню терапевтично резистентних станів.

Терапевтична тактика при *маніакальному нападі* повинна враховувати клінічні особливості манії. Базовою групою психотропних засобів для тамування маніакального стану є антипсихотичні препарати: аміназин, тизерцин, галоперидол, клопиксол, азалептин, оланзапін, рисперидон т. ін. Седативний ефект аміназину і тизерцину проявляється досить швидко. Максимальні добові дози аміназину та тизерцину в разі перорального введення становлять 500-800 мг (у середньому - 300 мг). На перших етапах лікування показано парентеральне введення цих препаратів.

Ефективну антипсихотичну дію мають бутирофенонові похідні і, передусім, галоперидол, що застосовують у дозі 15-30 мг на добу. Аналогічно діють препарати клопиксол та його похідні (клопиксол-депо, клопиксол-акуфаз) та азалептин (лепонекс).

Поряд з антипсихотичною терапією при маніакальних та депресивних станах в структурі біполярного афективного розладу обов'язковим є застосування препаратів нормотимічної дії, що сприяють стабілізації афекту без вираженого впливу на клінічну структуру епізоду. З цією метою використовують солі літію (карбонат і оксибутират літію та їх аналоги), деякі антиконвульсанти (карбамазепін, солі вальпроєвої кислоти, ламотріджин). Для підтримання оптимального терапевтичного ефекту концентрація літію в плазмі крові повинна становити 0,8-1,2 ммоль/л. Монотерапія препаратами літію показана при гіпоманіакальних станах.

Поряд з фармакотерапією маніакальних станів в деяких випадках при злоякісному перебігу хвороби доречним є застосування сеансів електросудомної терапії.

Лікування депресивних станів, незалежно від клінічних варіантів та форм синдрому, потребує використання антидепресантів. Ефективні трициклічні антидепресанти - амітриптилін і меліпрамін. Початкова добова доза амітриптиліну або меліпроміну повинна бути не меншою за 50-75 мг. Якщо протипоказань немає, її збільшують щодоби на 25 мг і доводять до 200 мг. Після досягнення терапевтичного ефекту дозу поступово зменшують. Вибір антидепресантів потребує врахування особливостей психопатологічної структури депресивного епізоду. Так, при тривожно-ажитованих формах депресії рекомендоване призначення антидепресантів седативної дії (амітриптилін), в той час, як депресія з домінуванням загальмованості, психомоторної сповільненості (аж до ступору) потребує призначення препарату зі стимулюючим ефектом (меліпрамін, сульпірид). Достатньо ефективними є антидепресанти нового покоління, що мають мінімум побічних проявів (ципраміл, флуоксетін, пароксетін, венлафаксин, агомелатін та ін.) та збалансовано діють на різні види депресії.

В разі формування терапевтично резистентної депресії з метою її подолання показана одномоментна відміна антидепресивних препаратів з одночасним проведенням детоксикаційної терапії. З цією ж метою рекомендоване включення до комплексної терапії нетрадиційних методів: краніумцеребральної гіпотермії, люкс-терапії, голкорефлексотерапії та ін. Якщо це виявляється неефективним, можливе застосування електроконвульсивної терапії.

Після досягнення терапевтичного ефекту за допомогою антидепресивних засобів та на амбулаторному етапі лікування доцільно проводити підтримуючу (профілактичну) терапію цими ж препаратами, що запобігає виникненню рецидиву. Необхідним є також тривалий прийом

нормотимічних препаратів, які запобігають розвитку як депресивних, так і маніакальних епізодів хвороби. Солі літію призначають у невеликих дозах - до 300 мг, а згодом підвищують їх до 900 мг на добу. Лікування проводять під контролем концентрації літію у плазмі крові.

Тривалий перебіг депресії потребує також інтенсивних реабілітаційних заходів, що спрямовані на активізацію соціальних ресурсів особистості.

Важливе місце у лікуванні біполярного афективного розладу посідає психотерапія (індивідуальна, групова, сімейна). Використовують також когнітивну та психоаналітичну терапію. Психотерапія повинна спрямовуватися на усунення афективних порушень, заспокоєння хворого, корекцію розладів мислення, нейтралізацію відчуття безпорадності й безнадії.

ПРОГНОЗ ПРИ АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДАХ

Прогноз при афективних розладах загалом сприятливий, оскільки після редукції психопатологічної симптоматики практично повністю відновлюються преморбідні особистісні характеристики та соціальне функціонування пацієнтів. Прогноз погіршується при тривалому перебігу епізодів, скороченні "світлих проміжків" між ними. Несприятливим вважається прогноз при безперервному (континуальному) перебігу тяжких психотичних нападів біполярного афективного розладу та при високому суїцидальному ризику.

ЕКСПЕРТИЗА АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ

Медико-соціальна експертиза. Більшість хворих у період загострення психопатологічних проявів хвороби непрацездатна. Працездатність відновлюється під час інтермісії. У випадку затяжного перебігу епізодів, високої частоти нападів, а також при наявності резидуальних астенічних проявів, порушенні соціальної адаптації, хворим може встановлюватись інвалідність. Для визначення ступеню зниження рівня життєдіяльності при

циклотимії врахування потребує характер порушень, їх тривалість та особливості професії.

Військова експертиза. При афективних розладах з рідкими нападами та тривалими інтермісіями пацієнтів визнають непридатними до військової служби в мирний час і обмежено придатними під час воєнних дій.

Судово-психіатрична експертиза. В психотичному стані хворі неосудні. При здійсненні протиправних дій в період інтермісії пацієнти несуть карну відповідальність згідно чинного законодавства.

СУЇЦИДАЛЬНА ПОВЕДІНКА ТА АФЕКТИВНІ РОЗЛАДИ

Суїциди в сучасному суспільстві. З розвитком технотронної цивілізації, зростанням темпу життя, загостренням соціальних, екологічних, економічних факторів існування людського суспільства кількість самогубств серед населення неухильно зростає. В окремих країнах вони посідають провідні місця серед причин смертності. Тому однією з пріоритетних задач сучасної психіатрії є вивчення аутоагресивної поведінки, яка складає одну з найгостріших, найактуальніших проблем сучасного суспільства.

Статистичні дані свідчать про те, що в світі щорічно більш ніж 500-600 тисяч людей добровільно залишають життя. Кількість тих, що роблять суїцидальну спробу, в 5-10 разів вища.

Велика кількість дослідників відмічає істотне зростання рівня суїцидальної активності серед населення України, яка по кількості самогубств на 100 тисяч населення (за даними офіційної статистики - близько 29 самогубств на 100 000 населення на рік) входить в групу найменш благополучних країн. Переважна більшість суїцидентів – люди віком від 18 до 39 років, тобто найбільш соціально активний прошарок населення. Феномен аутоагресії є однією з суттєвих причин смертності молодих людей, а незавершені суїциди часто призводять до інвалідизації,

тривалої втрати працездатності, затяжних депресивних станів, що надає проблемі соціально-економічної значущості. З іншого боку, в суспільстві існує чимало міфів щодо самогубства, які заважають активному наданню допомоги людям з суїцидальними тенденціями.

На теперішній час існує декілька теорій, які пояснюють механізм саморуйнівної поведінки. Психопатологічна теорія розглядає самогубство як симптом психічного захворювання. Її представники, французький просвітник Шарль Луї Монтеск'є та психіатр Є. Ескіроль (1838) стверджували, що самогубство є окремим видом божевілля (мономанія). Таких же поглядів дотримувались і радянські психіатри А.А. Портнов та Д.Д. Федотов. Крафт-Ебінг пояснював суїциди імпульсивними діями дегенератів, а В.Л. Сербський самогубство обумовлював непереборними ідеями у осіб з тяжкою спадковою обтяженістю.

Діаметрально протилежних поглядів дотримувався Е. Дюркгейм (1887), засновник соціологічної теорії, який стверджував, що самогубства є нормальним явищем, а їх зростання в той чи інший період обумовлене соціальними пертурбаціями.

Представники психодинамічних концепцій вважають самогубство наслідком порушень психосексуального розвитку особистості, бажання повернути втрачений об'єкт любові та поєднатися з ним.

Згідно соціально-біологічної теорії самогубство є наслідком соціально-психологічної дезадаптації особистості в умовах мікроконфліктів, де воно виступає як один із варіантів поведінки людини в екстремальних умовах.

Потребують розмежування поняття «самогубство», «вбивство» та «нещасний випадок», оскільки всі вони є причинами смерті і тому розглядаються та аналізуються юристами, а також окремі варіанти саморуйнівної поведінки в межах аутодеструкції (суїцид, парасуїцидальні дії, пролонгована саморуйнація т. ін.).

Роль особистості суїцидента та вплив соціальних факторів, як причини розвитку суїцидальних дій, розглядало багато сучасних дослідників. Описано певні характерологічні особливості, такі як тривожність, індивідуалістичність, інфантильність, максималізм, категоричність суджень т. ін., притаманні суїцидентам, загальні психологічні характеристики самогубства, особливості мотивації суїцидальної поведінки, психологічну типологію самогубств, особливості міжособистісних зв'язків суїцидентів. За результатами аналізу передсмертних нотаток вивчались особливості стану психіки суїцидента на момент скоєння самогубства (“suicidal state of mind”), що характеризуються односторонньою спрямованістю апперцепцій, асоціацій, малюнка поведінки, афекту, захисних механізмів, накопиченням агресії та її зверненням проти власної особистості, мимовільним фантазуванням про самогубство т. ін.

Активно вивчались і соціально-психологічні предиктори аутоагресивної поведінки, серед яких домінують родинні та професійні конфлікти, низький рівень матеріальних прибутків, соціальна ізоляція, безробіття т. ін. Підвищена вірулентність їх психогенно-травматизуючих властивостей на тлі зниження психічної толерантності в сучасних умовах призвела до виділення окремих груп потенційно суїцидогенних порушень – соціально-стресових розладів та пролонгованих кризових станів. Досвід телефонної психотерапії при таких станах демонструє перерозподіл в спектрі проблем, які породжують аутоагресивні тенденції: перше місце в теперішній час займають проблеми екзистенційного характеру, в той час як складності емоційних та сексуальних стосунків посідають друге та третє місця. Суттєво впливають на мотивацію скоєння самогубства й негативні соціально-економічні фактори в країні, які, однак, мають переважно фоновий характер.

Одним із сучасних психотравмуючих суїцидогенних чинників слід назвати насильство, в т.ч. в родині, яке, зокрема, є однією з причин кожної четвертої суїцидальної спроби серед жінок. Високий рівень аутодеструктивної поведінки спостерігається й при сексуальних розладах та парафіліях.

Слід також відмітити окрему групу самогубств індукованого характеру, виникнення яких часто пов'язано з релігійним чи політичним фанатизмом, інфантильністю, навіюваністю та підлеглістю особистості суїцидента та розширені суїциди, тобто із залученням до саморуйнівних дій інших осіб проти їх волі чи бажання. Приналежність людини до певної релігійної конфесії корелює з ризиком скоєння самогубства. Так, показник суїцидів серед католиків нижчий, ніж серед протестантів і євреїв.

Стосовно суїцидальних тенденцій в окремих професійних групах, визначено високу суїцидальну активність серед лікарів-психіатрів, що скоюють самогубства в 5 разів частіше, ніж у загальній популяції, особливо в перші 5 років професійної діяльності. Лікарі, які здійснюють самогубство, найчастіше страждають на психічні розлади.

Значний рівень самогубств спостерігається серед працівників силових структур, зокрема, органів внутрішніх справ та військовослужбовців, як в нашій країні, так і за кордоном. У зв'язку з цим, розробляються ефективні заходи, спрямовані на прогнозування та профілактику суїцидальних тенденцій серед означеного контингенту осіб.

Підвищення показників „неприродної смертності”, в тому числі й від самогубств, встановлено серед ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС та переселенців з 30-кілометрової Чорнобильської зони. Нерідко вони страждають на різноманітну соматичну патологію, а між фізичним здоров'ям та ризиком суїциду існує значний зв'язок.

Занепокоєння фахівців викликає й високий рівень суїцидальної активності серед осуджених в установах виконання покарань.

Вкрай актуальними в сучасному суспільстві є деякі етичні та юридичні аспекти суїцидології, зокрема питання про евтаназію, зовнішню допомогу у здійсненні самогубства, відповідальність медичного працівника за лікування суїцидального пацієнта, помилки у лікуванні т. ін. Деякі дослідники ставлять під сумнів т. зв. „право на смерть”, обмежуючи чи взагалі заперечуючи таким чином етичну обґрунтованість евтаназії. Однак, в ряді країн, наприклад в Нідерландах та Австралії, до евтаназії ставляться порівняно більш лояльно, ніж в інших.

Типові фактори ризику здійснення суїциду наступні: поточний афективний розлад, суїцидальні спроби в минулому, амбулаторне лікування у психіатра в минулому, госпіталізація до психіатричного стаціонару протягом попереднього року, низький прибуток, відсутність диплома про освіту, напружені міжособистісні стосунки протягом останнього часу, професійні конфлікти, розлучення та самотність.

Самогубство частіше спостерігається у осіб, в сім'ях яких здійснювались суїцидальні спроби чи завершені суїциди, або у соціально ізольованих особистостей. Більшість завершених суїцидів припадає на чоловіків, причому за способом здійснення самогубства перше та друге місце стало посідають самоповішення та використання гострих предметів. Найбільш високий ризик завершеного самогубства відмічається у віці від 30 до 60 років, однак в останній час збільшується питома вага суїцидентів до 20 років, за рахунок як юнаків, так і дівчат. Більшість самогубств зараз здійснюється особами у віці від 15 до 44 років.

Суїцидальні спроби переважно скоюють жінки молодого віку (15-29 років) та підлітки. Серед способів самогубства у жінок переважає самоотруєння, падіння з висоти та утоплення. Чоловіки найчастіше здійснюють парасуїцидальні дії в більш зрілому віці (від 20 до 29 років). Більшість чоловіків, що скоїли самогубство, помирає під час першої суїцидальної спроби, а якщо протягом певного періоду часу було декілька

суїцидальних спроб, методи самогубства змінюються до більш летальних. За методом здійснення суїцидальної спроби чоловіки переважно вдаються до самоповішення та отруєння, однак мотив вибору способу самогубства певною мірою визначається соціально-культуральними особливостями країни. Результати сучасних епідеміологічних досліджень виявили тенденцію до зменшення числа суїцидальних спроб переважно за рахунок чоловіків середнього віку, збільшення серед них самоотруєнь лікарськими препаратами.

Традиційно вищим вважається рівень аутоагресії серед мешканців міст, порівняно з жителями сільської місцевості, однак, за останніми даними в Україні рівень самогубств в селах у півтора-два рази вищий, ніж у містах. Встановлено також, що рівень суїцидів серед емігрантів вище, ніж серед корінного населення.

Як свідчить статистика, завершені суїциди та суїцидальні спроби скоюють особи, що займаються переважно фізичною некваліфікованою працею, пенсіонери, студенти, безробітні та утриманці.

Патофізіологія суїциду. Питання про біологічні основи аутоагресивної поведінки залишається далеким до вирішення. Існують наукові дослідження про аутодеструктивні дії у тварин. Серед причин, що їх викликають, слід назвати хронічний біль, стрес, шкірні захворювання, неврити, судоми т. ін. Експериментальні нейробіологічні дослідження переконливо доводять участь у формуванні аутоагресивної поведінки нейрогуморальних механізмів, зокрема, впливу речовин нейропептидної природи (АКТГ, вазопресину, бомбезину, ендорфінів, серотоніну т. ін.). Однак, залишається нез'ясованим питання, наскільки за нейробіологічним підґрунтям відрізняється аутодеструкція тварин та саморуйнівна поведінка людини.

Порушення в ритмі регуляції мелатонінової секреції, зміни рівня кортизолу та пролактину було встановлено при сезонному афективному

розладі, при якому хворі нерідко здійснюють самогубства. Серед інших біохімічних показників у суїцидентів знаходять достовірно більш низький рівень холестеролу крові, високу схильність до оксидативного стресу (підвищення рівня малонового альдегіду), нестачу серотоніну та продуктів його обміну в лікворі, а також імунологічні зрушення, зокрема, високий рівень антитіл до мозкових антигенів.

За поглядами І.П. Павлова патофізіологічною основою суїциду є гальмування та вгасання одного з провідних для людини рефлексу – рефлексу мети, що супроводжується втратою інтересу до життя, втратою його цінностей та сенсу. В більшості випадків гальмування рефлексу мети є короточасним, рідко тривалим. Аналіз випадків незавершених самогубств показує, що особи, що скоїли спробу самогубства, нерідко каються в скоєному, просять про допомогу, лише інколи знову здійснюють спробу самогубства.

Суїцидальна активність у різних вікових групах. Протягом останніх років відмічається суттєве підвищення показників самогубств серед дітей та підлітків. Порівняно більш висока частота дитячих та підліткових самогубств має місце, зокрема, в США. Згідно статистичних даних, в нашій країні щорік від самогубств гине 60-80 дітей до 12 років. Дані соціологічного обстеження, проведеного в Україні (Є.Г. Чуприкова, Древицька О.О., Чуприков А.П., 2000) свідчать про те, що лише 72,8% дітей від 10 до 18 років ніколи не втрачали „бажання жити”, 21,4% погодились з даним положенням частково, а 5,8% заперечували „бажання жити”. Причому у групах ризику частіше зустрічались дівчатка та підлітки з високим рівнем інтелекту.

Суїциди у дітей до 5 років є поодинокими випадками, однак в останні десятиліття намітилась тенденція до їх зростання. У дітей молодшого шкільного віку, переважно після 9 років, вже спостерігається суїцидальна активність, яка дуже рідко пов'язана з серйозним психічним

захворюванням і реактивною депресією, а є проявом реакцій протесту, джерелом яких у 80% є внутрішньосімейні конфлікти.

Самогубства осіб юнацького віку (15-19 років) посідають третє - четверте місце серед всіх суїцидів, а серед молоді означений контингент складає групу найвищого ризику. Саме на підлітковий вік припадає пік суїцидів, причому підлітки, в анамнезі яких неодноразово відмічались думки про самогубство, заперечували думки про його летальні наслідки. У підлітків слід розрізняти демонстративну, афективну та справжню суїцидальну поведінку. Для цього віку характерними є думки про суїцид як про помсту за образу, сварку, нотації з боку вчителів та батьків. Причинами аутоагресивної поведінки у підлітків є складні взаємостосунки з батьками, нерозділене кохання, конфлікти з однолітками, вчителями. Досліджуючи мотиви суїцидальних дій у підлітків, серед них виявлено групу ризику, що характеризується високим рівнем нейротизму, особистісної тривожності, порушенням внутрішньосімейних стосунків, нерідко несформованим поняттям про смерть. Нерідко аутоагресивні прояви супроводжують невідповідні статеві стосунки, зловживання алкоголем та наркотичними засобами. Вживання психоактивних речовин різко підвищує ризик суїцидальних дій і складає в цьому віці один з найвагоміших суїцидогенних факторів. Крім того, в останні десятиріччя виявлено високу суїцидальну активність серед гомосексуальної та бісексуальної молоді, ризик серйозних суїцидальних спроб у яких в 4 рази більший ніж у гетеросексуальних молодих людей. Суїцидальні думки та спроби самогубства нерідко спостерігаються у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД молодих людей.

У випадку, коли у підлітків розвивається депресія, що нерідко є маскованою дистимічними переживаннями та неспецифічними розладами поведінки, вона часто супроводжується суїцидальними думками та спробами. Слід відмітити значну складність раннього виявлення та

клініко-нозологічної оцінки депресивних станів у підлітків, в тому числі й визначення ризику скоєння ними аутодеструктивних дій.

Враховуючи можливість так званих індукованих самогубств, важливо відмітити, що діти особливо схильні до наслідування, тому суїцидальні висловлювання дорослих, демонстрація суїцидів по телебаченню можуть спровокувати дітей до подібної активності. Слід також відмітити, що додатковими факторами ризику суїцидальної поведінки у дітей можуть бути: переважання у дітей емоційного реагування над рефлексією, а у підлітків – юнацький максималізм, негативізм, впертість, підвищена конфліктність, невміння передбачати справжні наслідки своїх вчинків.

У США за останні роки рівень самогубств серед молодих людей віком 18-30 років виріс на 150%, що корелює із зростанням числа депресивних розладів.

Частота суїцидальних проявів у осіб похилого віку є досить високою, а по числу завершених самогубств ця вікова категорія займає перше місце. З віком частота суїцидальних спроб зменшується, в той час як частота самогубств зростає, а співвідношення чоловіків та жінок при цьому практично вирівнюється. Суїцидальна активність осіб похилого віку є наслідком соціально-психологічної дезадаптації в результаті взаємодії преморбідних рис характеру, порушених стереотипів соціального функціонування (вихід на пенсію), втрати рідних і близьких людей тощо та психопатологічних феноменів, пов'язаних з можливою інволюційною психічною патологією. Важливе місце займає й соматична патологія, зокрема, захворювання серцево-судинної системи. Для межових нервово-психічних розладів інволюційного генезу більш характерними є суїцидальні тенденції, а при інволюційних психозах суїцидальна поведінка може носити активний характер. Значна кількість самогубств в похилому віці скоюється саме при наявності психічного розладу, переважно депресії чи розладу особистості, причому з віком спостерігається поступове

спрощення депресивних та депресивно-маячних проявів, об'єм суїцидальних намірів, зміст саморуйнівних мотивів. Взагалі в похилому віці розгорнуті депресивні стани найбільш часто супроводжуються завершеними самогубствами. Особи похилого віку з проявами деменції досить рідко вдаються до суїцидальних дій; це, здебільшого, чоловіки з коморбідною депресивною симптоматикою.

Є відомості про підвищену частоту розширених самогубств та вбивств з наступним суїцидом серед похилих подружніх пар, які були пов'язані, головним чином, з дією різних психотравмуючих факторів.

Існує певний ризик розвитку депресивної симптоматики з можливими саморуйнівними тенденціями і для членів сімей психічно хворих похилого віку, що здійснюють за ними нагляд.

Суїциди та психічні хвороби. При психічних розладах в генезі самогубств приймають участь три фактори: 1) психопатологічні порушення; 2) вплив оточуючого середовища, що обумовлює складність пристосування або завдає прямого психотравмуючого впливу; 3) особистісні настанови (суїцидальна чи антисуїцидальна спрямованість). Значення кожного з факторів неоднакове і визначається ступенем та формою психічного порушення. При виражених психічних розладах, в першу чергу при психозах, суїцидальні дії переважно чи цілком обумовлюються психопатологічними порушеннями. Чим легше психічні розлади, зокрема в тих випадках, коли вони характеризуються симптомами, притаманними межевій психічній патології, тим більшою мірою суїцидальна активність визначається впливом оточуючого середовища та особистісними настановами. Однак, клініко-епідеміологічні дані підтверджують той факт, що переважаюча більшість психічно хворих за період захворювання не здійснюють аутоагресивних дій і що останні корелюють не з тяжкістю психічних розладів, а з такими позалікарняними показниками, як вік, стать, соціальна адаптованість, психологічна екологія,

які є в такій же мірі значущими чинниками і у здійсненні суїцидальних вчинків психічно здоровими людьми.

Питома вага суїцидів, що здійснюються психічно хворими, збільшувалась протягом минулого століття та продовжує збільшуватись в останні роки. Так, від початку й до 50-60 років XX століття вона складала за даними різних авторів від 10% до 20%, а починаючи з 70-х років, науковці надають постійно зростаючі цифри суїцидентів з психічними розладами – від 25% до 100% всіх самогубств.

Зростання кількості суїцидів серед психічно хворих осіб пов'язано з тими ж причинами, що обумовлюють зростання суїцидальної активності взагалі. Зокрема, має значення постаріння населення, тобто збільшення тієї категорії людей, серед яких частота самогубств є найбільшою.

З іншого боку, такий широкий діапазон отриманих даних, обумовлюється певними поглядами дослідників на нозологічну структуру і само поняття психічного розладу, в якому одні дослідники враховують виключно великі психози, інші додають до них алкоголізм, наркоманії та аномалії характеру, а треті - неврози та невротичні реакції. Слід зазначити, що психічний стан, який призводить до суїциду, навряд чи можна оцінювати з позиції норми, оскільки *психічна норма передбачає конструктивну адаптивну поведінку, а не аутодеструкцію, а сам суїцид, таким чином, суперечить фундаментальній складовій здорової психіки – інстинкту виживання.*

Аналізуючи нозологічну приналежність осіб, що здійснюють самогубство, ряд авторів, з несуттєвими розбіжностями, перше місце відводить акцентуїтованим, психопатичним особистостям та хворим на неврози, друге – хворим психотичного рівня і третє – особам без будь-якої патології. Інші дослідники вважають, що до суїцидальних актів в 70% вдаються психічно здорові особи, а інші суїциденти відповідають вищезгаданому нозологічному розподілу.

За сучасними епідеміологічними дослідженнями серед психічно хворих пацієнтів стаціонарів завершені самогубства переважно здійснюють хворі на афективні розлади та шизофренію. Хворі на біполярний афективний розлад та рекурентну депресію скоюють самогубства частіше, ніж хворі на шизофренію, однак деякі дослідники вважають, що частота суїцидальних дій при шизофренії недооцінюється, а інші автори стверджують, що рівень самогубств при шизофренії є таким же високим, як і при афективних психозах, залишаючись протягом останніх 20 років без суттєвих змін.

Загалом, показники ризику суїциду при афективних психозах та шизофренії протягом всього життя складають 6% і 4% відповідно, а для алкогольної залежності – 7%.

Існує певна синдромальна розбіжність у випадках скоєння завершених самогубств та суїцидальних спроб при ендогенних психозах. Більшість з них при означеній патології скоюються в стані депресії – від 3% до 15% від всіх депресивних станів. При цьому суїцидам найчастіше супутні депресивний та депресивно-параноїдний синдроми, в той час, як суїцидальні спроби виникають на тлі переважно параноїдної та депресивно-параноїдної симптоматики. Маячні ідеї в структурі параноїдної форми шизофренії складають суттєвий фактор ризику суїцидальної поведінки, однак вони не дозволяють диференціювати осіб з суїцидальними спробами в анамнезі. Поява імперативного слухового галюцинозу суїцидального змісту складає при шизофренії найбільшу небезпеку, однак, сполучена з нею тривога не загострює суїцидальну готовність, а навпаки, викликає страх здійснити самогубство, в той час як емоційне сплюснення, дисоціативні зміни особистості обумовлюють високу завершеність суїцидів.

Багато авторів вказували на підвищений ризик самогубств при депресивних станах. Р. Deniker (1965) вважав, що загальний ризик суїцидальних дій при всіх депресіях, незалежно від нозологічного

походження, складає 36%. В теперішній час вважається, що 60% з 500-600 тис. людей, що покінчили життя самогубством, мали депресивні розлади. Самогубства при депресивних станах здійснюються частіше в тих випадках, коли пацієнт страждав на депресію в дитинстві чи у підлітковому віці.

20-23% жінок та 8-10% чоловіків скоюють самогубства при депресіях ендогенного походження. При цьому, ризик суїцидальних дій значно більший при біполярному афективному розладі II типу, що характеризується рекурентними депресивними епізодами та гіпоманіакальними станами, ніж при класичному біполярному розладі чи рекурентній депресії. Це, передусім, пояснюється незадовільним діагностуванням означеного різновиду афективного психозу і, відповідно, його неефективним лікуванням. При сезонному афективному розладі, клінічна картина якого без врахування сезонності відповідає біполярному розладу II типу, рівень самогубств та суїцидальних спроб досягає значного рівня. Друге місце за ризиком скоєння самогубства серед афективних психозів посідає рекурентний депресивний розлад, особливо у більш молодих пацієнтів в перші роки після встановлення діагнозу.

Досить високий ризик як суїцидальних спроб, так і завершених самогубств має місце при поєднанні депресії та шизофренічного процесу, причому кореляція простежується переважно з почуттям безнадійності та психологічними аспектами депресії, ніж з її вегетативними ознаками.

Додаткового ризику скоєння самогубства чи суїцидальної спроби завдають неадекватне лікування депресивного розладу, зокрема неправильне призначення антидепресантів з подальшим формуванням терапевтично резистентної депресії, а також атипові депресивні розлади, псевдосоматичні „маски” яких утруднюють діагностику захворювання. Стосовно лікування депресій, слід відзначити також підвищення суїцидального ризику на 7-15 день терапії антидепресантами, оскільки до

цього періоду зменшується загальмованість, а настрій ще практично не змінюється. Деякі сучасні антидепресивні засоби, зокрема, селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну, внаслідок мінімально вираженої седативної дії потребують підвищеного контролю стосовно суїцидальної активності пацієнтів.

Існують дослідження, в яких доводиться, що тривалий прийом деяких фармакологічних засобів (кортикостероїди, блокатори кальцієвих каналів т. ін.) може провокувати та підтримувати депресію і корелює із зростанням суїцидальної активності хворих.

Надзвичайно великий ризик самогубств при алкоголізмі, залежності від наркотичних та інших психоактивних речовин. Значна кількість осіб скоює суїцидальні спроби в стані алкогольного сп'яніння, оскільки цей стан збільшує глибину кризової ситуації, надає їй характеру безвиході та дещо полегшує суїцидальні дії внаслідок розгальмовуючого ефекту алкоголю. Слід також зазначити, що зловживання алкоголем та деякими іншими психоактивними речовинами часто є причиною розвитку депресивної симптоматики, на тлі якої ризик самогубств різко зростає. Так, хворі на опійну наркоманію нерідко здійснюють суїцидальні спроби в період гострої депресії на висоті абстинентного стану, а також і після введення наркотику, коли пацієнт усвідомлює неможливість існування без наркотичної речовини.

Певні особливості у здійсненні суїцидів психічно хворими має і стать пацієнтів. При біполярному психозі питома вага чоловіків-суїцидентів майже у два рази перевищує даний показник у жінок, а при монополярному психозі, навпаки, кількість чоловіків, що здійснюють суїцидальні дії, у 8 разів менша, ніж у жінок. Співвідношення числа чоловіків та жінок, які здійснили суїцид, коливається від 2,4:1 до 4:1, в той час як співвідношення психічно хворих чоловіків та жінок завжди є приблизно рівним, а такий психічний розлад, як депресивний синдром, що

найчастіше супроводжує суїцидальні дії, зустрічається у жінок значно частіше, ніж у чоловіків. Це, зокрема, підтверджує положення, що психічні розлади і самогубство не співвідносяться як причина та наслідок; між зростанням кількості психічних захворювань та суїцидами відсутній паралелізм.

Профілактика самогубств. З метою запобігання саморуйнівним тенденціям в Україні проводиться активна робота, зокрема в напрямку психотерапії та психопрофілактики. Створюються спеціалізовані суїцидологічні центри (профілактики кризових станів), медико-психологічні служби „Телефон довіри”, розробляються психотерапевтичні стратегії корекції особистісно-ситуаційної взаємодії та механізмів психологічного захисту суїцидентів в рамках первинної та вторинної психопрофілактики. Ряд таких програм має спеціалізовану орієнтацію на групи високого суїцидального ризику: лікарів-психіатрів з нетривалим терміном роботи за фахом, військовослужбовців строкової служби, співробітників органів внутрішніх справ, осуджених в установах пенітенціарної системи. В більшості країн СНД структурними елементами суїцидологічної служби є “телефони довіри”, кабінети соціально-психологічної допомоги, “кризові” стаціонари чи “кризові” ліжка у взаємодії з відділеннями ургентної медичної допомоги. Розроблені схеми невідкладної психотерапевтичної допомоги в кризових станах. Однак, проблема аутоагресивної, в тому числі й суїцидальної поведінки є комплексною, складається з багатьох факторів і повинна вирішуватись міждисциплінарними зусиллями медицини, психології, соціології, філософії, педагогіки т. ін.

Вищезначене обумовило необхідність створення провідними науковцями України проекту державної міжвідомчої програми „Комплекс заходів щодо запобігання росту рівня суїцидальної активності в Україні”.

Практичне вирішення питань превенції самогубств значною мірою залежить від своєчасної діагностики суїцидонебезпечних станів та раннього надання адекватної медичної і соціально-психологічної допомоги особам, що скоїли суїцидальну спробу. Інколи невдала спроба самогубства, особливо у випадку її істинної мотивації, слугує своєрідним “саногенним” чинником, викликає катарктичні почуття у парасуїцидента, сприяє його духовному відродженню.

Деякі автори вважають основою профілактики суїцидальної поведінки виявлення депресивних розладів серед населення, їх діагностику та терапію. При цьому підкреслюється більша ефективність інгібіторів зворотного захвату серотоніну у порівнянні з традиційними трициклічними антидепресантами. Велике значення має госпіталізація хворих на депресивні розлади, особливо з суїцидальною спробою в анамнезі, оскільки в усіх країнах найкращу допомогу суїцидальні хворі отримують в умовах стаціонару.

З метою прогнозування та попередження суїцидальної поведінки у хворих на афективні психози доцільно використовувати дексаметазоновий тест, позитивні результати якого можуть свідчити про підвищення активності системи гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, що є інколи більш значущим показником, ніж деякі клінічні суїцидальні предиктори. Перспективним є вивчення в групах високого ризику саморуйнації інших біомаркерів суїцидальної поведінки, зокрема, рівня 5-гідроксііндолоцтової кислоти, активності моноаміноксидази, стану рецепторів до серотоніну в тромбоцитах т. ін.

В якості ефективного засобу корекції суїцидальної поведінки, особливо при короткочасних та затяжних депресивних реакціях, деякі вітчизняні автори рекомендують використовувати латеральну фізіотерапію. З метою попередження депресивної суїцидальності у хворих на опійну наркоманію

запропоновано комбіноване використання лазерної терапії з іншими немедикаментозними методами (Сосін І.К., Чуєв Ю.Ф., 2001).

Враховуючи сезонну залежність аутоагресивної поведінки, запропоновано також систему хронопрофілактики сезонного суїцидального ризику (Сонник Г.Т., Кас'яненко М.А., 1998).

Мають значення й юридично-правові заходи. Британські дослідники виявили різке зниження розповсюдженості випадків самогубств серед жінок та менш виражене серед чоловіків, пов'язане з обмеженням доступності деяких отрут та медикаментів; в США використання вогнепальної зброї зменшилось як метод самогубства в тих штатах, де було прийнято закон про контроль над зброєю. Однак, обмеження доступності одного летального засобу не може втримати особу зі стійкими суїцидальними намірами від використання іншого.

Важливе значення в профілактиці суїцидальних дій пацієнтів в психіатричних стаціонарах має навчання спеціалістів таких лікувальних закладів оцінці ризику скоєння самогубства, визначенню небезпеки істинного суїциду у осіб, схильних до умисних самопошкоджень т. ін.

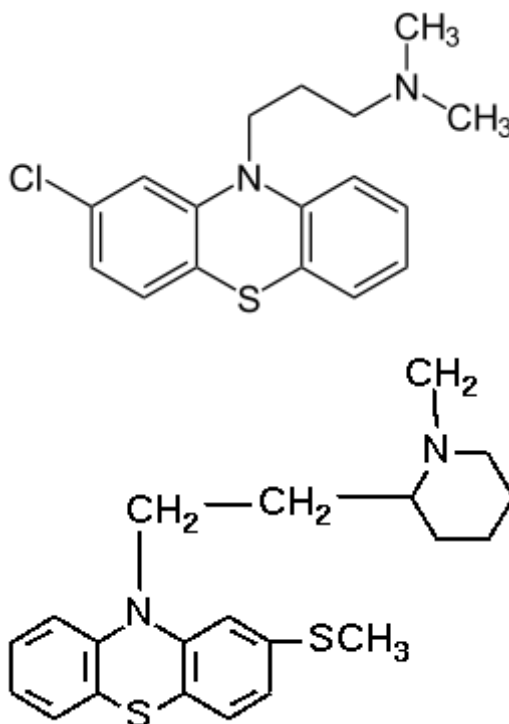
Для більш глибокого розуміння конкретних предикторів скоєного самогубства цілком доречним є так звана „поственція” (психологічний розтин) (Шнейдман Е., 2001), яка дозволяє не тільки визначити фактори, що знижують ступінь безпеки інших пацієнтів (якщо суїцид трапився в стаціонарі), але й створює можливість оцінки самогубства в певному контексті, що допомагає зменшенню почуття провини рідних чи лікаря.

РОЗДІЛ II

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ОСНОВНИХ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ

АНТИПСИХОТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, або **антипсихотики**, - психотропні препарати, призначені в основному для лікування психотичних розладів; їх традиційна назва - **нейролептики**.

Історія та загальна характеристика



Мал. 10 Фенотіазини. Хімічна структура хлорпромазину (аміназину) і тіоридазину (сонапаксу)

Термін "нейролептики" (дав.-грец. νευρον - нерв, нервова система; дав.-грец. ληψη - утримання) часто використовують як назву антипсихотичних препаратів першого покоління (приблизно 1950-1970 роки). Назва пов'язана з розвитком нейролептичного синдрому (характерних

неврологічних і психічних побічних ефектів) внаслідок прийому антипсихотиків. Таким чином, поняття "нейролептичні засоби" відноситься, в першу чергу, до препаратів, які не тільки мають виражену антипсихотичну активність, але й здатні часто викликати екстрапірамідну симптоматику. Спочатку навіть вважалося, що розвиток антипсихотичного ефекту неможливий без появи екстрапірамідних розладів, і що терапевтичний ефект можна співвідносити і заміряти по вираженості цих неврологічних побічних ефектів. Препарати нового ряду (клозапін, рисперідон, оланзапін, кветіапін тощо), що мають назву атипівих антипсихотиків, викликають характерні для типових нейролептиків побічні дії значно рідше.

Раніше антипсихотики називалися також великими транквілізаторами (*major tranquilizers*), або атарактиками (*ataractics*), через викликаний ними виражений седативний, снодійний та транквілізуючий (протитривожний) ефекти, а також специфічний стан байдужості до зовнішніх стимулів (атараксія). Ця назва вийшла з ужитку, оскільки седативним і снодійним ефектом володіють не усі антипсихотики, а деякі з них, навпаки, навіть володіють активуючим, розгальмовуючим та енергізуючим ефектом, особливо помітним у малих дозах.

Найперший нейролептик - хлорпромазин (аміназин), який було синтезовано як антигістамінний препарат в 1950. Його ефективність була виявлена в 1952 році при проведенні попередніх випробувань. Він потрапив на ринок і широко застосовувався з 1953 року для посилення наркозу та як заспокійливий засіб, в тому числі при шизофренії.

Перший з атипівих антипсихотиків - клозапін (азалептин) - був розроблений в 1960; більшість інших атипівих антипсихотиків розроблено в 1990-х. Відповідно до останніх даних, поділ антипсихотиків на типові та атипіві, що ґрунтується на їх фармакологічній дії, можливо, варто

переглянути, оскільки атипові засоби значною мірою відрізняються за принципом дії, ефективністю та побічними ефектами.

Основною властивістю антипсихотиків є здатність ефективно впливати на психотичну (продуктивну) симптоматику (марення, галюцинації і псевдогалюцинації, ілюзії, порушення мислення, розлади поведінки, агресивність, манія тощо). Крім цього, антипсихотики (особливо атипові) часто призначають для лікування депресивної та/або негативної (дефіцитарної) симптоматики (апатії, абулії, емоційного сплюснення, аутизму, десоціалізації та ін.) Тим не менш, в деяких джерелах висловлюється сумнів щодо спроможності їх впливати на дефіцитарну симптоматику ізольовано від продуктивної: досліджень з вивчення ефективності атипових антипсихотиків щодо переважно негативної симптоматики на сьогодні бракує. Передбачається, що вони усувають лише так звану вторинну негативну симптоматику завдяки редукції марення й галюцинацій у психотичних хворих, редукції медикаментозного паркінсонізму при переході з типового антипсихотика на атиповий або редукції депресивної симптоматики.

Поширене застосування атипових антипсихотиків й при біполярній депресії. Нерідка практика – призначення малих доз «великих» антипсихотиків (трифлуоперазин, перфеназин, флупентіксол т. ін.) або «м'яких», «малих» антипсихотиків (тіорідазин, алімемазин т. ін.) при невротичних і тривожних розладах, панічному розладі, фобіях – є необґрунтованою, оскільки специфічну протитривожну, антипанічну і антифобічну дію цих препаратів не підтверджено рандомізованими контрольованими дослідженнями.

Механізм дії та основні ефекти антипсихотиків

Усі відомі на сьогодні антипсихотики мають загальний механізм антипсихотичної дії, оскільки знижують передачу нервових імпульсів у тих системах мозку, де медіатором нервових імпульсів є дофамін. При

цьому зниження передачі нервових імпульсів в дофамінових системах мезолімбічної ділянки мозку є необхідною умовою антипсихотичної дії, під якою розуміють зняття продуктивної симптоматики (марень, галюцинацій т.ін.). А от зниження передачі нервових імпульсів в нігростріальній (екстрапірамідній) системі та у тубероінфундибулярній системі «гіпоталамус-гіпофіз» є шкідливим й небажаним ефектом, що відповідає за екстрапірамідні побічні явища (паркінсонізм, акатизія, дистонія, тризм щелеп, слинотеча, гостра й пізня дискінезія), спостережувані більш ніж в 60% випадків при лікуванні типовими антипсихотиками. Також небажаним ефектом є й підвищення рівня пролактину в крові, що може обумовлювати ряд інших побічних ефектів (галакторея, гінекомастія, порушення менструального циклу, статеві дисфункції, депресія, підвищений ризик остеопорозу, ризик розвитку онкологічної патології, безпліддя, виникнення пухлини гіпофізу). Зниження передачі імпульсів у дофамінових нейронах блювотного центру довгастого мозку забезпечує протиблювотну дію, властиву багатьом антипсихотикам.

Антипсихотичні засоби пригнічують дофамінергічну передачу також і в мезокортикальній системі. Вважається, що зниження рівня дофаміну в мезокортикальній ділянці призводить до виникнення таких симптомів шизофренії, як негативні розлади (згладжування афекту, апатія, бідність мови, ангедонія, десоціалізація т. ін.) і когнітивні порушення (дефіцити уваги, робочої пам'яті, виконавчих функцій). Блокада дофамінових рецепторів в мезокортикальних шляхах при тривалій терапії типовими антипсихотиками може призводити, навпаки, до посилення негативних розладів. Пригнічення дофамінергічної передачі призводить також до посилення когнітивної дисфункції, порушення вищих інтегративних функцій мозку.

Для усіх сучасних антипсихотиків характерним є феномен так званого «антипсихотичного порогу», нижче якого антипсихотична дія не реалізується і виникають лише неспецифічні ефекти - снодійний, седативний та анксіолітичний, або ж навпаки, активація й розгальмування. Для ефективної антипсихотичної дії необхідною є блокада дофамінергічної активності не менш, ніж на 65% (в першу чергу рецепторів D2-типу). Підвищення пролактину виникає при блокаді 72% і більше рецепторів, а екстрапірамідні розлади - при блокаді 78% й більше.

Блокада α_1 -адренорецепторів антипсихотиками призводить до зниження артеріального тиску, ортостатичної гіпотонії, вазоділятації, розвитку запаморочення, сонливості; H_1 -гістамінових - до гіпотензії, зростання потреби у вуглеводах та збільшення маси тіла, седації.

З блокадою ацетілхолінових рецепторів пов'язані антихолінергічні побічні ефекти деяких антипсихотиків: можливість когнітивних порушень, сухість у роті, закрепи, порушення акомодатії, підвищення внутрішньоочного тиску, збільшення частоти серцевих скорочень.

Блокада 5-HT_{1A}-рецепторів обумовлює антидепресивний й анксіолітичний ефекти деяких нейролептиків; блокада 5-HT₂ - запобігання екстрапірамідним ускладненням.

Впливом антипсихотиків на ліпідний обмін обумовлено значний ризик виникнення серцево-судинних захворювань, інфаркту міокарду та інсульту. Дісліпідемія й різке підвищення маси тіла при прийомі антипсихотиків можуть провокувати також виникнення цукрового діабету 2-го типу. Особливо високий ризик серцево-судинних порушень у пацієнтів, що отримують комбіновану терапію типовими й атиповими антипсихотиками. Атипові антипсихотики з більшою ймовірністю можуть викликати інсульт та цукровий діабет, ніж типові, й викликають зростання ваги порівняно з галоперидолом. У літніх людей антипсихотики викликають зростання ризику пневмонії на 60%.

Група типових антипсихотиків впливає в основному на дофамінові рецептори і блокує, як правило, 75-80% D2-рецепторів, що при лікуванні психозів є надлишковим. В той же час, група атипівих впливає на метаболізм дофаміну в меншій мірі, в більшій - на метаболізм серотоніну та інших нейротрансмітерів. Саме тому останні меншою мірою здатні викликати екстрапірамідні порушення, а також негативну симптоматику й нейрокогнітивний дефіцит.

В деяких дослідженнях у пацієнтів, що приймають антипсихотики, відзначалося зниження негативної симптоматики, зменшення нейрокогнітивного дефіциту. Передбачалося, що це може відбуватися за рахунок часткового агонізму стосовно дофамінових рецепторів, або за рахунок спорідненості до серотонінових, або ж за рахунок швидкого вивільнення D2-рецепторів, або за рахунок блокади пресинаптичних D2/3-рецепторів. В ряді джерел таку думку висловлювали щодо респерідону (рисперідону), в інших - відносно абіфілаю (арипіпразолу), амисульприду (соліану), клозапіну (азалептину) чи кветіапіну (сероквелю). Міжнародний метааналіз, проведений провідними фармакологічними компаніями Європи та США у 2005 році, засвідчив перевагу атипівих препаратів над галоперидолом. Однак, як зазначають деякі оглядачі, позитивний когнітивний ефект, приписуваний лише новим лікам, відзначався в невеликій кількості досліджень, спонсорованих корпораціями. В той же час, вивчення когнітивного ефекту в рамках незалежного дослідження CATIE (2006) несподівано показало, що і галоперидол, і нові засоби викликають однаковий й порівняно незначний позитивний ефект. А в міжнародному дослідженні 2007 року було показано, що поліпшені показники можуть виникати внаслідок пристосування пацієнтів до повторюваних тестів, тобто є ефектом навчання (англ. *practice effect*).

Таким чином, питання про вплив антипсихотиків 1 та 2 покоління на когнітивну сферу залишається суперечливим. Для створення адекватних

методів вимірювання когнітивних показників при шизофренії та узгодженого пошуку терапевтичних методів Університетом Каліфорнії спільно з NIMH створено проект MATRICS (англ. *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* - Дослідження методів вимірювання й терапії для поліпшення когнітивної сфери при шизофренії).

Класифікація антипсихотичних засобів

До групи атипівих антипсихотиків відносять клозапін, оланзапін, рисперідон, кветіапін, амисульприд, зіпразидон, аріпіпразол та ін.

Серед типових антипсихотиків виділяють:

1. *Седативні* (безпосередньо після прийому надають загальмовуючий ефект): левомепромазин, хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен, алімемазин, періціазин та ін.

2. *Інцизивні*, тобто з потужною глобальною антипсихотичною дією: галоперидол, зуклопентиксол, піпотіазин, тіопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин та ін.

3. *Дезінгібуючі*, тобто такі, що мають розгальмовуючу, активуючу дію: сульпірид, карбідин та ін.

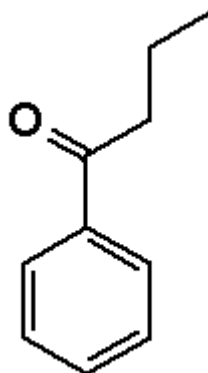
Відповідно до іншої класифікації, можна виділити:

1. Фенотіазини та інші трициклічні похідні:

- з *простим аліфатичним зв'язком* (хлорпромазин, левомепромазин, промазин, алімемазин), що мають властивість потужно блокувати адренорецептори і ацетілхолінові рецептори, характеризуються вираженою седативною, помірною антихолінергічною дією та помірною здатністю викликати екстрапірамідні розлади;

- з *піперідіновим ядром* (періціазин, піпотіазин, тіоридазин), що відрізняються середнього ступеня антипсихотичною дією, помірно або слабо вираженими екстрапірамідними й нейроендокринними побічними ефектами, вираженою антихолінергічною та помірною седативною дією;

- з піперазиновим ядром (трифлуоперазин, етаперазин, френолон, тіопроперазин, перфеназин, прохлорперазин, тіопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин), які потужно блокують дофамінові рецептори, слабко - адренорецептори та ацетілхолінові; мають слабко виражену седативну й антихолінергічну дію, сильно виражену здатність викликати екстрапірамідні побічні ефекти.



Мал. 11. Молекулярна структура бутирофенону - сполуки, похідним якої є галоперидол та інші бутирофенонові антипсихотики

2. Похідні тіоксантену (зуклопентиксол, флупентиксол, хлорпротиксен), дія яких приблизно аналогічна фенотіазину з піперідиновим ядром.

3. Заміщені бензаміди (амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд), що діють аналогічно фенотіазину з піперідиновим ядром.

4. Похідні бутирофенону (бенперідол, галоперідол, дроперідол, тріфлуперідол), дія яких приблизно аналогічна фенотіазину з піперазиновим ядром.

5. Похідні дібензодіазепіна (кветіапін, клозапін, оланзапін).

6. Похідні бензізоксазола (рисперідон).

7. Похідні бензізотіазолілпіперазину (зипразідон).

8. Похідні індолу (дікарбін, сертиндол).

9. Похідні піперазінілхінолінону (аріпіпразол).

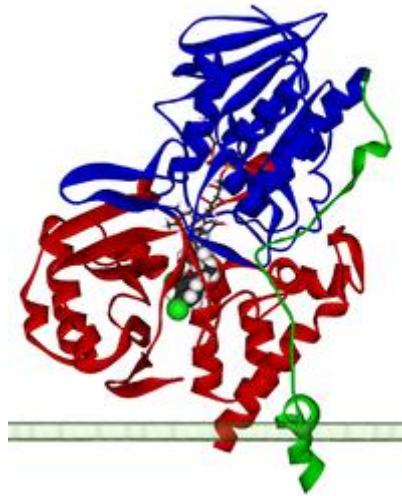
При тривалому застосуванні антипсихотиків (насамперед це стосується препаратів, найбільш потужно блокуючих дофамінергічну передачу) внаслідок розвитку гіперчутливості дофамінових рецепторів або підвищення їх щільності, а також змін у метаболізмі ацетілхоліну, ГАМК та глутамату, можливий розвиток пізніх діскінезій й хронічних психозів (психозів «зворотної дії», пізніх психозів). Ці розлади відзначалися у пацієнтів, що приймали антипсихотики в період ремісії між психозами або з приводу афективних порушень. На тлі вживання препарату, його скасування, зменшення дози або переходу на інший антипсихотик, ефект зв'язування з дофаміновими рецепторами стає більш слабким. Почастішання рецидивів психозу та виникнення резистентності в деяких випадках можна пов'язати саме з тривалим прийомом антипсихотиків.

Крім того, спостерігається виникнення делірію різних типів, наприклад в рамках обумовленого прийомом препаратів злоякісного нейролептичного синдрому, серотонінового синдрому, епілептичних нападів та синдрому відміни клозапіну, що клінічно нагадує кататонію. Інколи спостерігається також нейролептичний дефіцитарний синдром.

АНТИДЕПРЕСАНТИ - психотропні лікарські засоби, що застосовуються насамперед для лікування депресії. У депресивного хворого вони поліпшують настрій, зменшують або знімають тугу, млявість, апатію, тривогу й емоційне напруження, підвищують психічну активність, нормалізують фазову структуру і тривалість сну, апетит. Це так звана *тімолептична* дія (*thymoleptica*; дав.-грецьк. θυμός «душа, настрій» + ληπτικός «вбирає, що втягує»), термін, запропонований в 1958 році П. Кільхольц і Р. Баттегаї.

Більшість антидепресантів не викликають поліпшення настрою у людей, що не страждають на депресією.

Схема дії



Мал. 12. Просторова модель людської моноаміноксидази А.

Основна дія антидепресантів полягає в тому, що вони блокують розпад моноамінів (серотоніну, норадреналіну, дофаміну, фенілетиламіну та ін.) під дією моноаміноксидази (MAO) або блокують зворотний нейрональний захват моноамінів. Відповідно до сучасних уявлень, одним з провідних механізмів розвитку депресії є дефіцит моноамінів у синаптичній щілині, особливо серотоніну й дофаміну. За допомогою антидепресантів підвищується концентрація цих медіаторів в синаптичній щілині, що відповідно посилює їх ефекти.

Необхідно відзначити наявність так званого «антидепресивного порогу», який є індивідуальним для кожного хворого. Нижче цього порогу антидепресивна дія відсутня і проявляються лише неспецифічні ефекти, зокрема побічні, седативні або стимулюючі властивості. Сучасні дані вказують на те, що для прояву антидепресивної дії у препаратів, що знижують зворотній захват моноамінів, потрібно його знизити в 5-10 разів, а для інгібіторів MAO – у 2 рази.

Однак, сучасні дослідження показують, що існують й інші механізми дії антидепресантів. Наприклад, припускають, що антидепресанти знижують стресову гіперреактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Деякі з них можуть бути антагоністами NMDA-рецепторів, зменшуючи небажаний при депресії токсичний вплив глютамату. Є дані про взаємодію таких антидепресантів, як пароксетин, венлафаксин та міртазапін, з опіюїдними рецепторами, про що свідчить наявність у них антиноцицептивного ефекту та істотне його зменшення при використанні в експериментах налоксону - антагоністу опіюїдних рецепторів. Сучасні дослідження свідчать про те, що деякі антидепресанти знижують концентрацію речовини Р в центральній нервовій системі. Але на сьогоднішній день найважливішим механізмом розвитку депресії, на який впливають всі антидепресанти, вважають недостатню активність моноамінів.

Історія та стисла характеристика

Тривалий час в якості основного лікування, а потім і для допоміжної терапії, використовувався екстракт звіробою.

Виокремлення антидепресивних засобів (антидепресантів) в самостійну фармакологічну групу відбулося в 1950-х роках з відкриттям синтетичних препаратів іпроніазиду та іміпраміну, що мають тімоаналептичну дію. До цього часу в якості антидепресантів використовувалися різні природні опіати та синтетичні амфетаміни, які сьогодні не використовуються у зв'язку з великою кількістю побічних ефектів, а також алкалоїди, що виділяються з рослин раувольфія і звіробій (в даний час віднесені до інших фармакотерапевтичних груп).

Алкалоїди. Рослини, що містять алкалоїди, з найдавніших часів використовувалися в лікувальних цілях. У 1950-і роки психофармакологи приступили до активного вивчення індольного алкалоїду резерпіну, виділеного з рослини раувольфія, що виявив нейролептичну активність. Деякий час резерпін застосовували для лікування психічних захворювань, однак в подальшому увагу психофармакології було звернено на інше

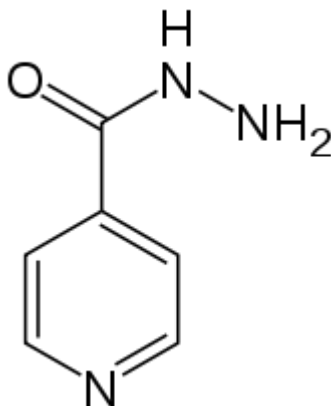
похідне індолу - β -карболіни. За період 1952-1962 років карболінам у світовій літературі було присвячено понад 300 публікацій.

У 1921 році У.Г. Перкін зі співробітниками при спробі синтезу похідних β -карболінів з індол-2-карбонової кислоти несподівано отримав перше похідне піразіноіндолу, проте відомостей про біологічну активність зазначеної речовини в той час отримано не було. У 1960-х роках ця сполука стала основою для синтезу оригінального радянського антидепресанту піразидол.

Препарати звіробою. Препарати звіробою з часів античності застосовувалися при лікуванні депресій, безсоння і тривожності (лат. *Hypericum perforatum* L.; англ. *St John's Wort*). Алкалоїди звіробою і сьогодні використовуються для терапії депресивних станів. Вперше препарати звіробою були ліцензовані за показаннями депресії, безсоння і тривожності в 1998 році в Німеччині та Австрії і відразу ж завоювали популярність, у 1999 році отримавши лідерство за обсягом лікарських продажів. Згідно з результатами клінічних досліджень, ефективність їх при легких і помірних депресіях співвідноситься з ефективністю стандартних антидепресантів (трициклічних - ТЦА та селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну - СІЗЗС). Лише при важких депресіях звіробій поступається стандартним антидепресантам за тімолептичною активністю. Препарати звіробою відрізняються кращою безпекою та переносимістю. Побічні ефекти, що призводили до відміни препарату, в клінічних випробуваннях зустрічалися рідше. Тим не менш, при прийомі можуть виникати втома, неспокій, сплутаність свідомості, шлунково-кишкові розлади, сухість у роті, почервоніння шкіри, свербіж, фотосенсибілізація. Як і при застосуванні інших антидепресантів, можливий розвиток маніакальних станів у пацієнтів, які страждають на біполярний афективний розлад. При терапії звіробоєм слід уникати одночасного застосування СІЗЗС та інгібіторів МАО.

Безліч різних препаратів звіробою зазвичай можна придбати в аптечній мережі без рецепту, і вони різняться кількістю, концентрацією та співвідношенням активних й неактивних, корисних й потенційно шкідливих компонентів. Конкретні лікарські форми звіробою можуть значно відрізнятися від тих, які вивчалися в клінічних випробуваннях.

Іпроніазид і іміпрамін.



Мал. 13. Структурна формула ізоніазиду - першого антидепресанта.

У 1951 році в Нью-Йорку були розпочаті клінічні випробування двох нових протитуберкульозних препаратів - ізоніазиду й іпроніазиду. Спочатку випробування проводилися серед хворих з несприятливим прогнозом перебігу хвороби, проте й у них препарати довели високу ефективність. Крім того, дослідники відзначили, що хворі при лікуванні цими препаратами відчували легке збудження, починали демонструвати надлишок сил, а деякі навіть стали порушувати громадський порядок в лікарні. Дослідники зацікавилися впливом цих препаратів на настрій пацієнтів. У 1952 році французький психіатр Жан Делей повідомив про позитивні результати лікування депресії ізоніазидом. У тому ж році американський лікар Макс Лур'є вирішив спробувати використовувати ізоніазид для корекції депресивного стану. Наступного року Лур'є та його колега Гаррі Зальцер повідомили, що в 60% випадків препарат виявився

ефективним і з успіхом коригував депресію. М. Лур'є і Г. Зальцер вперше запропонували назвати цей ефект антидепресивним.

Незважаючи на те, що ізоніазид - це перший синтетичний антидепресант, механізм його дії на сьогоднішній день невідомий. Припускають, що він блокує фермент діаміноксидазу, а також має слабкий інгібуючий вплив на моноаміноксидазу А.

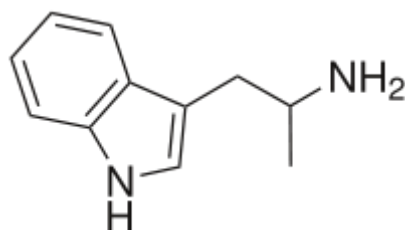
За кілька років до відкриття американців, у 1948 році, в лабораторіях швейцарської фірми «Geigy» було синтезовано перший препарат групи трициклічних антидепресантів - іміпрамін. У 1950 році почалися його клінічні дослідження, проте аж до 1954 року препарат не використовувався в клінічній практиці, доки вражаючі результати, отримані при застосуванні близької за хімічною будовою трициклічної сполуки - хлорпромазину, не привернули до нього увагу. З 1954 по 1957 рік іміпраміном лікували понад 500 хворих у клініці Р. Куна в Швейцарії. Пізніше іміпрамін набув широкого застосування, були синтезовані його генеричні форми.

Перші синтетичні антидепресанти були впроваджені в медичну практику в середині 1950-х років і відпускалися лише за рецептом лікаря. Тоді вважалося, що на депресію страждають тільки 50-100 чоловік з мільйону загальної популяції, тому фармацевтичні фірми не проявили вираженого інтересу до антидепресантів. Продажі цих препаратів в 1960-х роках були непорівняні за обсягом з продажами антипсихотичних та бензодіазепінових препаратів.

Препарати нових поколінь. У 1960-х роках з'явилися селективні інгібітори моноаміноксидази, а також селективні інгібітори зворотного нейронального захвату серотоніну. Надалі основним напрямком у створенні нових антидепресантів було зменшення побічних ефектів, а також посилення основних. Це досягалося шляхом збільшення селективності дії препаратів на «потрібні» рецептори. У 1990-х роках були синтезовані препарати селективної дії, що мали менше побічних ефектів.

Гемофірин та індопан. Радянська фармацевтика намагалася не відставати від досягнень зарубіжної психофармакології. Після відкриття іпроніазиду та іміпраміну наприкінці 1950-х років у Всесоюзному науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті ім. С. Орджонікідзе почалися роботи по відтворенню даних препаратів. Іпроніазид було відтворено в СРСР під торговою назвою «Іпразид» (у формі таблеток), а іміпрамін під торговою назвою "Імізин" (у формах розчину для ін'єкцій і таблетках). Промисловий випуск імізину було розпочато в 1964 році.

Незадовго до цього, в 1963 році, Фармакологічний комітет СРСР рекомендував до застосування в медичній практиці в якості антидепресанту препарат "Гемофірин", який є 0,2% розчином гематопорфірину, що отримується з еритроцитів крові людини. Як біологічний каталізатор, гемофірин виявився ефективним при астеничних, астено-іпохондричних та астено-депресивних станах різного генезу.



Мал. 14 Структурна формула індопану.

Разом з тим, порівняно невеликий термін придатності готового препарату (1 рік), а також досить швидка поява синтетичних антидепресантів не дозволили йому відіграти помітну роль у лікуванні депресій. У 1980-х роках застосування гемофірину припинилося у зв'язку з виявленням випадків зараження препаратів крові вірусом імунодефіциту людини.

Проведені систематичні дослідження психотропних речовин і роботи по синтезу алкалоїдів дозволили радянським ученим створити оригінальний

лікарський засіб індопан, що збуджує центральну нервову систему і застосовується при лікуванні депресивних станів, а за класом відноситься до не вибіркових інгібіторів МАО. Індопан був дозволений до застосування в медичній практиці й промислового виробництва в СРСР в 1964 році. Внаслідок серйозних побічних психоделічних та галюциногенних ефектів індопан не отримав широкого застосування і в даний час не виробляється. З 1970 року в якості антидепресанту в СРСР використовувався нейролептик карбідін.

Азафен і піразидол. Першим оригінальним радянським антидепресантом трициклічної структури є азафен, якому згодом ВООЗ присвоїла міжнародну непатентовану назву піпофезин. Азафен було розроблено в лабораторії синтезу протитуберкульозних сполук під керівництвом М.Н. Щукіної, вивчено в лабораторії фармакології під керівництвом М.Д. Машковського та дозволено до медичного застосування в СРСР з 1970 року. Препарат знайшов широке застосування при лікуванні різних депресій і невротичних розладів, і виявився особливо ефективним при депресіях легкої та середньої тяжкості. Азафен звичайно добре переноситься, що дозволило застосовувати його в амбулаторній практиці. Відносно рідко, переважно на початку терапії або при застосуванні у високих дозах, присутні такі (найчастіше слабо виражені) побічні ефекти, як слабкість, втома, сонливість, порушення концентрації уваги, тахікардія, головний біль, сухість у роті, тремор, запаморочення, зниження статевого потягу. Крім того, препарат має седативну дію, а характерні для інших трициклічних антидепресантів холіноблокуючі та кардіотоксичні ефекти взагалі відсутні. У 1996 році виробництво препарату було припинено у зв'язку з відсутністю сировини для його виготовлення. З 2005 року виробництво азафену в ряді країн було відновлено.

До безперечних досягнень радянської психофармакології слід віднести розроблений М.Д. Машковським і Н.І. Андрєєвою препарат піразидол, що згодом отримав міжнародну непатентовану назву Пірліндол. Піразидол дозволений до медичного застосування в СРСР з 1975 року. Піразидол є тетрациклічною сполукою, похідним індолу, вибірково інгібуючим МАО-А. Особливість дії піразидолу - поєднання тімолептичного ефекту з регулюючим впливом на ЦНС (активуюча дію у хворих з апатичним депресіями і седативна дія у хворих з ажитованими станами). Крім того, піразидол має ноотропну дію, покращує пізнавальні (когнітивні) функції. Побічні ефекти (сухість у роті, тахікардія, пітливість, запаморочення т. ін.), як правило, виражені слабко.

Слід зазначити, що азафен і піразидол мають невисокий рівень доказовості: щодо піразидолу позитивний результат отримано на обмеженій популяції пацієнтів, а щодо азафену є лише дані неконтрольованих (відкритих) досліджень.

Класифікація антидепресантів

Найбільш зручною для практичного застосування є наступна класифікація антидепресантів:

1. Засоби, що блокують нейрональний захват моноамінів:

- *невибіркової дії*, що блокують нейрональний захват серотоніну та норадреналіну (імізін, амітриптилін)
- *вибіркової дії*, що поділяються у свою чергу на:
 - ті, що блокують нейрональний захват серотоніну (флуоксетин)
 - ті, що блокують нейрональний захват норадреналіну (мапротилін)

2. Інгібітори моноаміноксидази (МАО):

- *невибіркової дії*, що інгібують МАО-А і МАО-В (ніаламід, трансамін)
- *вибіркової дії*, що інгібують тільки МАО-А (мокlobемід).

3. Агоністи рецепторів моноамінів:

- *норадренергічні і специфічні серотонінергічні антидепресанти*
- *специфічні серотонінергічні антидепресанти*

Існують й інші класифікації антидепресантів. Наприклад, залежно від клінічного ефекту, виділяють:

1. Антидепресанти седативної дії: триміпрамін, докsepін, амоксапін, амітриптилін, азафен, міансерін, тразодон, флувоксамін, буспірон.
2. Антидепресанти збалансованої дії: мапротилін, тіанептін, сертралін, піразидол, кломіпрамін, венлафаксин.
3. Антидепресанти-стимулятори: іміпрамін, дезіпрамін, нортриптилін, флуоксетин, моклобемід та інші інгібітори МАО (за винятком піразидолу), гептрал, ребоксетін, бупропіон.

Циталопрам деякі автори відносять до антидепресантів збалансованої дії, відзначаючи наявність у нього протитривожного ефекту, інші - до антидепресантів-стимуляторів. Єдиної думки не існує і з приводу *мілнаципрану*: хоча його часом відносять до збалансованих антидепресантів, інші автори відзначають переважання в його дії психостимулюючого ефекту. *Міртазапін* вважають то препаратом збалансованої дії, то седативним, а пароксетин можуть відносити як до антидепресантів-стимуляторів, так і до збалансованих антидепресантів або ж антидепресантів, що мають переважно седативний ефект.

На відміну від власне антидепресивної (тімолептичної) дії, седативна або психостимулююча може розвиватися в перші ж дні терапії. Призначення антидепресантів-седатиків доцільне в разі переважання в структурі депресивного синдрому тривоги й ажитації, антидепресантів-стимуляторів – при загальмованості та апатії, в той час як препарати збалансованої дії можуть застосовуватися в обох випадках. Недотримання цього принципу може знизити ефективність антидепресивної терапії і навіть призвести до посилення депресивного стану. Так, застосування стимулюючих антидепресантів при складних тривожно-маячних

синдромах або тривожних депресіях може викликати загострення психотичної симптоматики, посилити тривогу, страх, психомоторну ажитацію, порушення сну; при наявності у пацієнта суїцидальних думок стимулюючі антидепресанти можуть сприяти реалізації суїцидальних тенденцій.

Антидепресанти збалансованої дії мають, як правило, дозу залежний збалансований ефект: найчастіше стимулююча дія виникає при застосуванні препарату в малих та у високих дозах, а седативна - при застосуванні в середніх. Виняток становлять антидепресанти з характерним недозозалежним збалансованим ефектом з переважанням седативної або стимулюючої дії (наприклад, мілнаципран і піразидол).

Деякі препарати з групи антидепресантів мають крім антидепресивного виражений антиноцицептивний (знеболюючий) ефект; виділяють і антидепресанти з вираженою анксіолітичною (протитривожною) дією.

Характеристика основних класів антидепресантів

1. Інгібітори моноаміноксидази

Невибіркові інгібітори. Невибіркові й незворотні інгібітори моноаміноксидази відносяться до антидепресантів першого покоління. Ці препарати незворотно блокують обидва типи моноаміноксидази - MAO-A (фермент, що викликає дезамінування серотоніну, норадреналіну, частково дофаміну) і MAO-B (дезамінування β-фенілетіламіну, дофаміну й тираміну, що надходить в організм з їжею). До них відносять похідні гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК), або так звані «гідразинові» інгібітори MAO - іпроніазид (іпразід), ізокарбоксазід, ніаламід, а також похідні амфетаміну - транілципромін, паргілін.

Більшість препаратів з цієї групи не поєднуються з низкою інших лікарських засобів внаслідок інактивування ряду ферментів печінки (наприклад, з більшістю препаратів від кашлю та застуди) і вимагають

дотримання спеціальної дієти для попередження розвитку тирамінового («сирного») синдрому, що проявляється передусім стійкою артеріальною гіпертензією. До найбільш насичених тираміном продуктів, що можуть потенціювати цей ефект, відносяться сир, вершки, копченості, бобові, пиво, кава, червоні вина, дріжджі, шоколад, яловича та куряча печінка, банани, рибна ікра, оселедець, в'ялена риба, квашена капуста, перезрілі фрукти, консервованій інжир. При застосуванні неселективних невідбиркових інгібіторів МАО ці продукти з раціону слід виключити; не слід їх вживати і протягом 14 днів після закінчення прийому. У раціоні повинні бути тільки свіжі продукти - особливо це стосується риби, м'яса, птиці, тельбуху. Розвиток «сирного синдрому» пов'язаний з порушенням дезамінування тираміну, у зв'язку з чим відбувається підвищення артеріального тиску, а також проявляються токсичні ефекти тираміну на паренхіматозні органи (печінка, нирки). Першим загрозливим симптомом є зазвичай різкий головний біль.

В даний час невідбиркові інгібітори МАО використовуються досить рідко. Це пов'язано з їх високою токсичністю. Інгібітори МАО мають також велику кількість потенційних побічних ефектів, до яких відносять запаморочення, головний біль, затримку еякуляції й сечовипускання, закрепи, стомлюваність, сухість у роті, нечіткий зір, шкірний висип, гепатотоксичні ефекти. Крім того, внаслідок вираженого психостимулюючого ефекту ці препарати можуть викликати ейфорію, безсоння, тремор, гіпоманіакальну ажитацію, а внаслідок накопичення дофаміну – маячні ідеї, галюцинації та інші психотичні порушення.

Вибіркові інгібітори. Більш нові засоби цього класу – вибіркові інгібітори МАО-А (мокlobемід, піразидол, інказан, бефол) або МАО-Б (селегілін) – застосовуються ширше, тому що дають значно менші побічні ефекти, краще переносяться і не вимагають дотримання спеціальної дієти. Ризик лікарських взаємодій при їх застосуванні значно нижче, ніж при

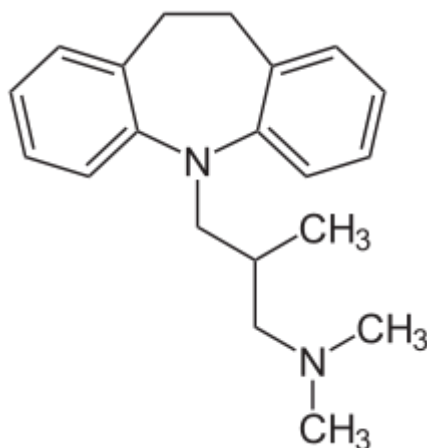
використанні невібіркових інгібіторів МАО. Проте, пацієнтам (особливо тим, що страждають на артеріальну гіпертензію) слід уникати великої кількості їжі, що містить тирамін; також слід уникати прийому симпатоміметиків. Вибіркові інгібітори МАО-А та вибіркові інгібітори МАО-В мають значно більш слабку антидепресивну активність у порівнянні з невібірковими інгібіторами МАО. Їх антидепресивний ефект дещо слабше, ніж такий у трициклічних антидепресантів.

Селегілін також використовується при лікуванні хвороби Паркінсона (у низьких дозах). В антидепресивних високих дозах (наприклад, 30 мг на добу) він стає невібірковим інгібітором МАО, тому пацієнти повинні дотримуватися відповідних обмежень в дієті.

До можливих побічних ефектів вибіркових інгібіторів МАО відносяться різко виражені сухість у роті, затримка сечі, тахікардія, диспептичні явища; в окремих випадках можливі запаморочення, головний біль, тривога, неспокій, тремор рук. Можуть виникати також шкірні алергічні реакції.

2. Неселективні інгібітори зворотного захвату моноамінів

Трициклічні антидепресанти



Мал. 15. Триміпрамін - один з представників трициклічних антидепресантів (характерна особливість - три з'єднаних (конденсованих) кільця).

Трициклічні антидепресанти (ТЦА), або трициклікі, це група високоефективних антидепресантів з меншими у порівнянні з інгібіторами МАО побічними ефектами, які не потребують дотримання спеціальної дієти.

Причиною, з якої трициклічні антидепресанти об'єднані в одну групу, є те, що вони мають три з'єднаних разом кільця у молекулі, хоча структура цих кілець і приєднані до них радикали можуть бути дуже різними.

Усередині класу ТЦА виділяють два підкласи, що розрізняються особливостями хімічної будови: ТЦА, які є третинними амінами (*tertiary amine tricyclics*) і ТЦА, які є вторинними амінами (*secondary amine tricyclics*). Багато з ТЦА підгрупи вторинних амінів є активними метаболітами третинних амінів, що утворюються з них в організмі. Наприклад, дезіпрамін є одним з активних метаболітів іміпраміну, норттриптилін є одним з активних метаболітів амітриптиліну т.ін.

Найбільш частими побічними ефектами трициклічних антидепресантів є холіноблокуючі (антихолінергічні). До них відносять сухість у роті, нечіткість зору, закрепи, утруднення сечовипускання, порушення акомодатції, підвищений внутрішньоочний тиск, тахікардія. Центральна антихолінергічна активність цих препаратів призводить до зниження когнітивних функцій (порушень пам'яті, процесу навчання т.ін.). В деяких випадках, особливо у літніх пацієнтів і пацієнтів з органічною патологією, вона може призводити до розвитку делірію - стану, який проявляється сплутаністю свідомості, тривогою, дезорієнтацією, зоровими галюцинаціями. Внаслідок блокади центральних холіно-, адрено- і гістамінових рецепторів можливі млявість, підвищена сонливість, зниження концентрації уваги та працездатності. Крім того, до побічних ефектів трициклічних антидепресантів відносять підвищення маси тіла, провокування епілептичного нападу, ортостатичну гіпотонію (яка проявляється слабкістю, запамороченнями, непритомними станами),

епізодичну гіпертензію, головний біль, ейфорію, тремтіння, нудоту, гіпоманію і сплутаність свідомості, неврологічні порушення (екстрапірамідні розлади, парестезії, міоклонічні посмикування м'язів), злоякісний нейролептичний синдром, несприятливий вплив на печінку, алергічні шкірні реакції, лейкопенію, еозінофілію, тромбоцитопенію, порушення секреції антидіуретичного гормону, порушення статевої функції, тератогенний ефект тощо. При тривалому прийомі або при передозуванні може виявлятися кардіотоксичність (порушення серцевої провідності, аритмії, тахікардія, зниження скорочувальної активності міокарду). При біполярному афективному розладі прийом ТЦА пов'язаний з істотним ризиком зміни фаз (виникнення маніакального стану).

Виникаючи при прийомі трициклічних антидепресантів небажані ефекти та взаємодія з багатьма лікарськими засобами істотно обмежують їх застосування, особливо в амбулаторній практиці. Згідно зі статистичними даними, пацієнти часто приймають ТЦА в дозах нижче ефективних внаслідок непереносимості побічних ефектів або з причини недостатнього підвищення дозування лікарями. Амітриптилін, найбільш часто призначуваний препарат з групи ТЦА, є стандартом, з яким зазвичай порівнюють ефективність і переносимість антидепресантів нових класів. В той же час, він не набагато ефективніше, ніж інші антидепресанти, і його потенційна користь незначно перевищує незадовільну переносимість. З іншого боку, амітриптилін може з'явитися препаратом вибору для малозабезпечених пацієнтів, оптимальним за співвідношенням «ціна-якість».

Третинні аміни. Третинні аміни, як правило, відрізняються більш сильною седативною і анксиолітичною активністю, ніж вторинні аміни, але й більш вираженими побічними ефектами (м-холінолітичними, антигістамінними, α -адреноблокуючими), більш сильною антидепресивною активністю та більш збалансованим впливом на

зворотній захват як норадреналіну, так і серотоніну. Типовими представниками третинних амінів є амітриптилін, кломіпрамін (анафраніл), іміпрамін (меліпрамін, тофраніл), триміпрамін (герфонал), доксепін.

Вторинні аміни. Вторинні аміни (дезіпрамін, нортриптилін, протріптилін), як правило, відрізняються більш вираженою стимулюючою активністю, меншим седативним і протитривожним ефектом, краще переносяться і дають менше м-холіноблокуючих, антигістамінних й α -адреноблокуючих побічних ефектів, проте відрізняються й меншою антидепресивною активністю та незбалансованістю дії (більшою мірою інгібують зворотній захват норадреналіну, майже не впливаючи на такий серотоніну).

Атипові ТЦА. Виділяють також особливу підгрупу так званих атипових трициклічних антидепресантів. Атиповими ТЦА називають препарати, які характеризуються трициклічною будовою, але для яких антидепресивна дія або не є основною, або має інший механізм, ніж вплив на зворотній захват моноамінів, характерний для класичних ТЦА.

До атипових ТЦА відносять:

- Транквілізатор альпразолам (ксанакс), що є за будовою тріазоло-бензодіазепін і поєднує властивості сильного бензодіазепінового транквілізатора та трициклічного антидепресанта.
- Антипаркінсонічний препарат амантадин (мідантан), що є за будовою трициклічним аміноадамантаном і поєднує властивості антипаркінсонічного препарату й трицикліка.
- Протисудомний препарат карбамазепін (фінлепсин), що є за будовою трициклічним іміностільбеном і поєднує властивості проти судомного препарату, трициклічного антидепресанту й нормотиміка (стабілізатора настрою).

- Цілий ряд так званих антидепресивних нейролептиків трициклічної будови, зокрема похідних фенотіазину - тіоридазин (сонапакс), левомепромазин (тізерцин), алімемазин (терален); похідних тіоксантену - хлорпротиксен, флупентиксол (флюанксол); похідних дібензодіазепіну - клозапін (азалептин, лепонекс). Антидепресивну дію ці препарати проявляють виключно в малих дозах за рахунок впливу на пресинаптичні рецептори та посилення дофамінергічної передачі - механізму, протилежного пригніченню дофамінергічної передачі при прийомі нейролептиків в антипсихотичній дозі.

- Препарат тіанептін (коаксил), що є трицикліком за будовою, але має принципово інший механізм дії, ніж у типових, класичних ТЦА, а саме - полегшення зворотного захвату серотоніну з одночасною блокадою його руйнування (тобто збільшення запасів серотоніну в нейрональних депо). В деяких країнах цей препарат внесено до списків ПКО (предметно-кількісного обліку) внаслідок зловживання ним в якості наркотичного засобу. Спроби наркозалежних замінити цим препаратом опіати нерідко призводять до тяжких наслідків: сліпоти, ампутацій кінцівок, смерті.

- Препарат амінептин (сюрвектор), що має трициклічну молекулу (близьку до тіанептину), але має особливий механізм дії - селективну блокаду зворотного захвату дофаміну при майже повній відсутності блокади зворотного захвату інших моноамінів. Він також відрізняється тим, що є майже єдиним антидепресантом, для якого характерне потенційне формування залежності, що призвело до включення його до міжнародного списку Schedule II (*Controlled Substances*).

Гетероциклічні антидепресанти

До цієї групи відносять антидепресанти, що мають тетрациклічну будову і схожість за механізмом дії (вплив на зворотній захват моноамінів) з трициклічними антидепресантами. Іншими словами, це «ТЦА» за

механізмом дії, але не ТЦА за хімічною будовою. Препарати цієї групи називають антидепресантами другої генерації. Найважливішим представником цієї групи є мапротилін (лудіоміл). Умовно до неї ж можна віднести пірліндол (піразидол), метраліндол, міртазапін (ремерон) і міансерін (лерівон), оскільки ці препарати теж мають тетрациклічну будову і в якості одного з механізмів дії (але не головного) мають вплив на зворотній захват моноамінів, проте не володіють усіма характерними і для ТЦА, і для мапротиліну побічними ефектами.

Селективні інгібітори зворотного нейронального захвату

Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну

Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (СІЗЗС) - це сучасна група антидепресантів з порівняно легкою переносимістю. На відміну від ТЦА, для них значно менше властиві антихолінергічні (холіноблокуючі) побічні ефекти, рідко виникає ортостатична гіпотензія і седація, а ризик кардіотоксичної дії при передозуванні значно нижче. Сьогодні препарати цієї групи призначаються найчастіше. При легких і середньої тяжкості депресіях селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну аналогічні за ефективністю з тетрациклічними антидепресантами. При важких депресіях вони менш ефективні. Відомі представники - флуоксетин (прозак, портал, продеп, фонтекс, серомекс, серонь, сараф), пароксетин (паксил, актапароксетин, рексетин, паксет, сероксат, аропакс), циталопрам (целекса, ципраміл, емокаль, оправ, сепро, цитагексал), есциталопрам (лексапро, ципралекс, селектра, езопрам), сертралін (золофт, депрефолт, люстрал, стимулотон, серліфт, асентра), флувоксамін (феварін, лювокс, фавоксил, фаверін, депривокс).

Найбільш частими побічними ефектами СІЗЗС є гастроентерологічні, такі як нудота, блювота, диспепсія, болі в животі, діарея, запори. До побічних ефектів СІЗЗС відносяться також безсоння, загострення тривоги,

головний біль, запаморочення, відсутність або зниження апетиту, фізичну слабкість, підвищену втомлюваність, сонливість, тремор, пітливість, сексуальні порушення (ослаблення лібідо або потенції, гальмування (уповільнення) еякуляції або аноргазмія, фригідність), екстрапірамідні розлади (непокоїна непосидючість, посилення паркінсонізму або його поява, гіпертонус м'язів, тризм щелеп, дистонія, гострі дискінезії). Крім того, можливі дратівливість, агресивність, підвищена збудливість і нервозність, дисфорія, інверсія фази з депресії в манію або гіпоманію або почастищення й прискорення циклу з формуванням так званого «швидкого циклу». Нерідко виникають випадки так званого СІЗЗС-індукованого апатичного синдрому – втрати мотивації, яка не є результатом седації або симптомом депресії. Цей синдром має дозозалежний й зворотний при скасуванні характер, що призводить до значного зниження якості життя у дорослих, соціальним труднощам і труднощам у навчанні серед підлітків. Рідкісними побічними ефектами СІЗЗС є брадикардія, кровотеча, гранулоцитопенія, судоми, гіпонатріємія, ураження печінки, серотоніновий синдром. СІЗЗС на пізньому терміні вагітності (особливо пароксетин) можуть виявляти тератогенну дію. Іноді прийом СІЗЗС призводить до розвитку закритокутової глаукоми.

Селективні інгібітори зворотного захвату норадреналіну

Селективні інгібітори зворотного захвату норадреналіну (СІЗЗН) - це сучасна група антидепресантів, характерною властивістю якої є виражена стимулююча дія при відсутності або незначній вираженості седативного ефекту. Відомі представники цієї групи - ребоксетин (едронакс), атомоксетин (страттера). За даними деяких досліджень, ці препарати перевищують за ефективністю селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну, принаймні при лікуванні важких депресій.

При застосуванні ребоксетину можуть виникати безсоння, запаморочення, сухість у роті, тахікардія, ортостатична гіпотензія,

утруднення сечовипускання, закрепи, підвищене потовиділення, імпотенція. При застосуванні атомоксетину відзначався високий ризик таких побічних ефектів, як дратівливість, агресивність, манія, гіпоманія.

Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну та норадреналіну

Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну та норадреналіну (CІЗЗCІН), або антидепресанти «подвійної дії» (*double-action antidepressants*), - це сучасна група антидепресантів з помірними або мінімальними побічними ефектами, що зазвичай добре толеруються. Препарати цієї групи є потужними антидепресантами, що переважають за антидепресивною активністю селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну й наближаються за силою до трициклічних антидепресантів. Ці препарати особливо ефективні при лікуванні важких депресій. Відомі представники цієї групи - венлафаксин (велафаксин, ефевелон), дулоксетин (сімбалта), мілнаципран (іксел). Венлафаксин і дулоксетин у звичайних терапевтичних дозах виявляють більший показник зворотного захвату серотоніну, ніж норадреналіну, в той час як мілнаципран в звичайних дозах більш вибірково інгібує зворотній захват норадреналіну. У дозах нижче 150 мг венлафаксин діє як CІЗЗС з дуже коротким періодом напіввиведення, а при підвищенні його дозування посилюється норадренергічний механізм дії.

Характер і частота побічних ефектів різних представників цієї групи істотно розрізняються. Можливі побічні явища з боку серцево-судинної системи (підвищення артеріального тиску, тахікардія, порушення периферійного кровообігу), а також - при прийомі венлафаксину і мілнаципрану - з боку сечостатевої системи (сексуальні розлади, дизуричні явища). Сексуальні розлади при застосуванні венлафаксину зустрічаються не менш часто, ніж при застосуванні CІЗЗС. Крім того, при терапії венлафаксином можливо, особливо на початку лікування, виникнення

таких побічних ефектів, як головний біль, психомоторне збудження, тривога, астения, гіпертонус м'язів, тремор, порушення акомодатції, сухість у роті, зниження апетиту, диспепсія, підвищення активності печінкових трансаміназ, підвищення рівня холестерину в плазмі крові, кровоточивість шкірних покривів і слизових оболонок. Мілнаципран, завдяки його стимулюючому ефекту, нерідко провокує тривогу й безсоння. Тремор, підвищення активності печінкових трансаміназ також асоціюються з його прийомом. Нудота, запаморочення, сухість у роті, безсоння, сонливість, мідріаз, підвищене потовиділення, закрепи зустрічаються з більшою чи меншою частотою при прийомі різних препаратів групи СІЗЗСіН.

Селективні інгібітори зворотного захвату норадреналіну і дофаміну

Селективні інгібітори зворотного захвату норадреналіну і дофаміну (СІЗЗНіД) - сучасна група антидепресантів з мінімальними побічними ефектами, що досить добре толерується. Єдиним відомим на сьогодні представником цього класу антидепресантів є бупропіон (велбутрин, зібан). Характерними рисами дії бупропіону є мала ймовірність інверсії фази в манію або гіпоманію при біполярному розладі, а також незначна вірогідність провокації «швидкого циклу» (менша, ніж у СІЗЗС, й набагато менша, ніж у ТЦА або інгібіторів МАО та інших потужних антидепресантів). У зв'язку з цим бупропіон особливо рекомендується хворим з біполярною депресією, схильним до інверсії фази або розвитку «швидкого циклу» при лікуванні різними антидепресантами. Важливими особливостями бупропіону є виражений стимулюючий і психоенергізуючий ефекти (настільки, що серед фахівців він раніше класифікувався не як антидепресант, а як психостимулятор, незважаючи на відсутність наркотичних властивостей), а також розгальмовуюча дія на лібідо. У зв'язку з цим бупропіон часто застосовується як коректор сексуальних побічних ефектів інших антидепресантів.

Зазвичай препарат переноситься добре, але можуть (перш за все на початку лікування) виникнути ажитація, занепокоєння, безсоння, тривога, шлунково-кишкові побічні явища. Внаслідок ризику розвитку судомних нападів добова доза бупропіону не повинна перевищувати 450 мг. Препарат не рекомендується застосовувати у пацієнтів з нервовою анорексією і булімією. Властивість бупропіону знижувати апетит, що нагадує дію психостимуляторів, може бути корисною у депресивних пацієнтів з гіперфагією або у тих, хто набрав надлишкову вагу під час лікування ТЦА.

3. Агоністи рецепторів моноамінів

Норадренергічні і специфічні серотонінергічні антидепресанти

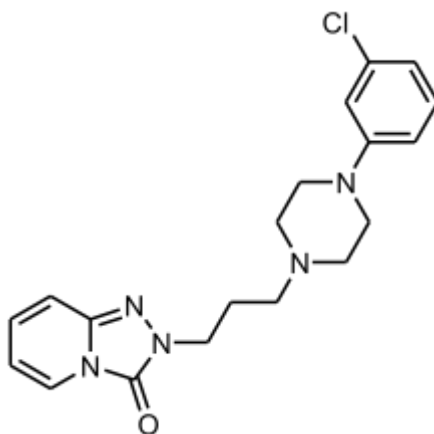
Норадренергічні і специфічні серотонінергічні антидепресанти – сучасна група антидепресантів з мінімальними побічними ефектами, що порівняно добре толерується пацієнтами, відомими представниками якої є подібні за будовою препарати міансерін (лерівон, бонсерін) і міртазапін (ремерон, міртазонал). Специфічними серотонінергічними вони називаються через те, що блокуючи «гальмівні» пресинаптичні α_2 -адренорецептори і збільшуючи вміст норадреналіну і серотоніну в синапсах, ці препарати одночасно сильно блокують постсинаптичні серотонінові 5-HT₂ і 5-HT₃ рецептори, відповідальні за прояв ряду «серотонінергічних» побічних ефектів препаратів групи СІЗЗС.

До таких ефектів відносять, зокрема, зниження лібідо, аноргазмію, фригідність у жінок і гальмування еякуляції у чоловіків, а також безсоння, тривогу, нервозність, нудоту, блювоту, зниження апетиту аж до анорексії, випадіння волосся. В той же час, препарати згаданої групи характеризуються власним спектром побічних дій, що відрізняються від побічних ефектів, властивих СІЗЗС. При прийомі міртазапіну найчастіше виникають загальмованість, сонливість, підвищення апетиту, збільшення

ваги, рідко - набряки, тремор, судоми, головний біль, агранулоцитоз, ортостатична гіпотензія. Прийом мінсеріну асоціюється з сонливістю, гіпотензією, порушенням функції печінки, лейкопенією, важким агранулоцитозом, болями в суглобах.

Специфічні серотонінергічні антидепресанти

Специфічні серотонінергічні антидепресанти (ССА) – група антидепресантів з порівняно незначними побічними ефектами, що досить добре переноситься. Поряд з блокуванням зворотного захвату серотоніну і підвищенням серотонінергічної нейротрансмісії, препарати цієї групи сильно блокують «складні» в контексті лікування депресії серотонінові рецептори підтипу 5-HT₂, чим пояснюється мала ймовірність сексуальних побічних ефектів, а також мала ймовірність загострення тривоги, безсоння і нервозності у порівнянні з СІЗЗС. Часто спостерігається, навпаки, підвищення лібідо і сексуальне розгальмовування, поліпшення якості відчуття оргазму, у зв'язку з чим ССА іноді застосовуються як коректори сексуальних побічних ефектів інших антидепресантів.



Мал. 16. Хімічна структура тразодону.

До препаратів цієї групи відносяться тразодон (тріттіко) та його більш сучасне похідне нефазодон (серзон).

Антидепресивна активність цих препаратів оцінюється як помірною. При важких депресіях ССА неефективні або недостатньо ефективні.

Специфічною особливістю ССА, особливо тразодону, є потужний нормалізуючий вплив на фазову структуру сну і здатність усувати жахливі сновидіння за рахунок зменшення питомої ваги REM-сну, що зазвичай збільшується при депресіях та тривожних станах. Цей вплив реалізується навіть в малих дозах без помітного антидепресивного впливу. Тому тразодон набув широкого поширення в країнах Заходу в якості снодійного і седативного препарату при безсонні (не тільки депресивного походження), а також як коректор безсоння і жахливих сновидінь при терапії СІЗЗС або ТЦА.

Специфічною особливістю тразодону є також здатність покращувати еректильну функцію у чоловіків, аж до виникнення пріапізму (хворобливих спонтанних ерекцій), не пов'язана з антидепресивною активністю, що реалізується при будь-якому типі функціонального (не органічного) порушення ерекції. Завдяки цій властивості тразодон широко використовується для лікування імпотенції, еректильної дисфункції, у тому числі, не пов'язаної з депресією або тривогою.

Побічними ефектами тразодону є надмірна седація, ортостатична гіпотензія, нудота і блювота, у поодиноких випадках - серцева аритмія.

У нефазодону незабаром після початку його клінічного застосування виявилася досить значна гепатотоксичність, що в окремих випадках приводила до летальних наслідків, що змусило американську FDA спочатку вимагати згадки про це великими літерами в чорній рамці на початку вкладки-анотації до препарату та інформованої згоди пацієнта на лікування нефазодоном, а потім взагалі заборонити виробництво і розповсюдження нефазодону в США. Між тим нефазодон, якби не його токсичність для печінки, міг би розширити арсенал антидепресантів – він, на відміну від тразодону, не викликає спонтанних хворобливих ерекцій, має значно меншу седативну дію й кращу переносимість, майже не знижує

артеріального тиску і, в той же час, характеризується потужною антидепресивною активністю.

4. Мелатонінергічні антидепресанти

У цій клінічній групі антидепресантів на сьогодні синтезовано тільки один препарат. Антидепресант незвичайної структури та спектра дії агомелатин (вальдоксан, мелітор) стимулює мелатонінову (MT_1 і MT_2) і блокує серотонінові 5-HT-рецептори. Препарат не впливає на інші типи серотонінових рецепторів, на зворотній захват нейромедіаторних моноамінів, не пов'язується з адренергічними, холінергічними, дофаміновими, гістаміновими чи бензодіазепіновими рецепторами, тому позбавлений звичайних для антидепресантів побічних явищ. На додаток до антидепресивних властивостей, агомелатин є єдиним антидепресантом, здатним нормалізувати порушені циркадні (колододові) ритми.

Найбільш часто при прийомі агомелатину можуть зустрічатися такі побічні явища, як головний біль, запаморочення, сонливість, безсоння, тривожність, нудота, діарея, закрепи, болі в животі, підвищене потовиділення, біль у спині, відчуття втоми.

Показання до застосування антидепресантів

Антидепресанти - це група препаратів, що застосовується для лікування та профілактики депресії, у тому числі в рамках біполярного розладу.

Однак антидепресанти в клінічній практиці застосовують і з метою корекції інших порушень. Серед них панічні стани, obsesивно-компульсивні порушення (застосовуються СІЗЗС), енурез (застосовуються ТЦА в якості додаткової терапії), хронічні больові синдроми (застосовуються СІЗЗС і ТЦА). Відомі випадки ефективного використання антидепресантів як компоненту допоміжної терапії при лікуванні булімії,

тютюнопаління, передчасної еякуляції. Також антидепресанти з успіхом застосовують при корекції порушень сну.

Слід зазначити, що призначення двох антидепресантів з різним механізмом дії замість одного не призводить до підвищення ефективності лікування, проте зростає частота і вираженість побічних ефектів. Дослідження у цьому напрямку проводилися не з усіма можливими парами антидепресантів, проте дослідники вважають, що їх результати можна поширити й на інші можливі комбінації в клінічній практиці, особливо враховуючи, що за результатами інших досліджень спільне призначення антидепресантів з однаковим механізмом дії є протипоказаним.

Протипоказання до застосування антидепресантів

Протипоказаннями для призначення препаратів цієї групи є індивідуальна непереносимість, психомоторне збудження, судомні напади, гострі випадки сплутаності свідомості, захворювання печінки та нирок у стадії декомпенсації, стійка артеріальна гіпотензія, порушення кровообігу, вагітність, тиреотоксикоз.

Протипоказання до прийому ТЦА і гетероциклічних антидепресантів: гострий і відновний період перенесеного інфаркту міокарда, декомпенсовані вади серця, порушення провідності серцевого м'яза, гіпертонічна хвороба III ступеня, захворювання крові, виразкова хвороба шлунку та (або) дванадцятипалої кишки, закритокутова глаукома, гіпертрофія передміхурової залози, атонія сечового міхура, пілоростеноз, паралітична непрохідність кишечника, грудне вигодовування, дитячий вік до 12 років, маніакальна фаза біполярного розладу.

Протипоказання до прийому вибіркового інгібіторів MAO: грудне вигодовування, дитячий вік, поєднане застосування з селегіліном, феохромоцитомою.

Протипоказання до прийому СИЗС: психотичні депресія, гостре вигодовування, отруєння психотропними засобами, алкоголем.

Особливості клінічного застосування антидепресантів

Слід зазначити, що антидепресанти є сильнодіючими засобами, що завжди вимагають індивідуального підходу у виборі конкретного препарату та дозування, тому їх самостійний прийом без призначення лікаря не рекомендується.

Антидепресанти практично не здатні поліпшити настрій у здорової людини, їх рекреаційне використання малоймовірно або практично неможливе. Виключеннями є інгібітори МАО, а також коаксил, який часто застосовували в рекреаційних цілях, що призвело до внесення його до списків предметно-кількісного обліку.

Не рекомендується використовувати антидепресанти при легкій депресії через недостатнє співвідношення критеріїв «ризик-користь». Виняток становлять випадки, коли симптоми залишаються стійкими після застосування інших методів лікування, а також при наявності в анамнезі помірної або тяжкої депресії.

Антидепресанти не діють відразу, зазвичай має пройти не менше 2-3 тижнів до того, як почнеться їх суто антидепресивна активність (виняток становлять так звані «швидкі» антидепресанти, дія яких розвивається вже до кінця першого тижня терапії; найбільш відомі серед них кломіпрамін, нортриптилін, мапротилін, міртазапін, венлафаксин, пароксетин і бупропіон; на першому тижні терапії розвивається також антидепресивна дія інгібіторів ІМАО.) Тим не менш, швидкі симптоми покращення самопочуття пацієнтів пояснюються седативною чи стимулюючим дією антидепресантів.

В деяких випадках антидепресивна дія розвивається лише через 6-8 тижнів прийому препарату, наприклад, при застосуванні СИЗС. Однак,

найчастіше тімоаналептичний ефект СИЗЗС формується до кінця 2-5 тижнів терапії, а при застосуванні циталопраму та пароксетину – через 12-14 днів їх прийому.

Якщо спостерігається неповний терапевтичний ефект, лікування продовжують на 4-6 тижнів. Існують дослідження, що описують групи пацієнтів, які більш повільно відповідають на терапію: такі пацієнти вимагали близько 10-16 тижнів лікування антидепресантами.

Нерідко стан пацієнтів, що страждають на депресію, виявляється резистентним до призначеної терапії. Резистентними до першого антидепресанту виявляються 40-60% пацієнтів, за іншими даними – близько третини. Резистентна і хронічна депресія є різними, не тотожними поняттями. *Хронічною депресією* називається депресія, що має перебіг більше двох років. *Резистентною депресією*, згідно загальноприйнятих критеріїв, вважається така, при якій протягом двох послідовних курсів (по 3-4 тижні) адекватної монотерапії фармакологічно різними препаратами відзначається відсутність або недостатність клінічного ефекту (редукція симптоматики за шкалою Гамільтона або шкалою Монтгомері менша 50%). За іншими даними, часовий інтервал повинен становити не 3-4 тижні, а 4-6 тижнів.

Прийнято виділяти *первинну (справжню) терапевтичну резистентність*, пов'язану з тяжкістю депресивного стану пацієнта і несприятливим перебігом захворювання, а також залежну від інших біологічних факторів (цей вид резистентності на практиці зустрічається вкрай рідко); *вторинну терапевтичну (відносну) резистентність*, пов'язану з розвитком феномену адаптації до психофармакотерапії, тобто таку, що формується внаслідок вживання препарату. В останньому випадку терапевтична відповідь розвивається набагато повільніше очікуваного, редукції піддаються лише окремі елементи психопатологічної симптоматики. Також виокремлюють так звану *псевдорезистентність*,

пов'язану з неадекватною антидепресивною терапією (даний вид резистентності зустрічається досить часто), і *негативну терапевтичну резистентність (інтолерантність)* - підвищену чутливість до розвитку побічних ефектів, які в даному випадку перевищують основну дію призначених препаратів. Найпоширенішими причинами псевдорезистентності є неадекватність призначеної терапії (دوزи і тривалості прийому антидепресанту), недооцінка факторів, що сприяють хроніфікації стану, недостатність контролю за дотриманням режиму терапії. Крім того, можливі й інші причини: соматогенні, фармакокінетичні та ін.

Існують різні методи подолання резистентності – як медикаментозні, так і немедикаментозні.

Після усунення депресивної симптоматики терапія має тривати: це обумовлено високою ймовірністю виникнення рецидиву в даний період. При рекурентній депресії, тобто у випадку рецидивуючих епізодів, необхідно розглянути питання про тривалу профілактичну терапію антидепресантами (протягом декількох років), при біполярній депресії – призначення нормотімічних засобів. Традиційно етапи лікування поділяють на *гострий* (тамуючий), *продовжений* (стабілізуєчий) і *підтримуючий* (профілактичний). Тамуюча терапія спрямована на редукцію депресивної симптоматики, стабілізуюча – проводиться після закінчення цього етапу і становить в середньому 5-9 місяців при уніполярному та 3-4 місяці при біполярному перебігу розладу. Профілактичний етап терапії проводиться протягом декількох років. На етапі підтримуючої терапії рекомендується зберігати те ж дозування, при якому було досягнуто ремісії. Існують дані як на користь, так і проти підтримуючого лікування: висловлювалася думка, що тривала підтримуюча терапія може погіршувати перебіг захворювання й викликати толерантність до дії препаратів. З іншого боку, численні дослідження

підтверджують ефективність підтримуючого лікування в профілактиці рецидивів.

При одночасному призначенні антидепресантів та препаратів інших фармакологічних груп слід враховувати їх лікарські взаємодії: результатом цих взаємодій часто є зміна інтенсивності фармакологічного ефекту, а також вираженості побічних ефектів використовуваних лікарських засобів. Наприклад, поєднане застосування антидепресантів з антипсихотиками, транквілізаторами, антидепресантами інших груп, пероральними контрацептивами, непрямими антикоагулянтами та ін. може призводити до уповільнення метаболізму, посилення основних ефектів та побічних дій обох препаратів. При одночасному прийомі антидепресантів з протисудомними засобами або барбітуратами відбувається посилення їх метаболізму і зниження концентрації в крові. Антидепресанти не слід застосовувати разом з симпатоміметиками та тиреоїдином: при такій взаємодії можливий розвиток тахікардії і її небажаних наслідків.

Побічні ефекти, загальні для різних класів антидепресантів

Оскільки різні антидепресанти мають різну хімічну структуру, а також механізми дії, побічні ефекти тих чи інших груп, як правило, розрізняються. Існують і загальні для різних груп побічні ефекти при застосуванні терапевтичних доз, а також при передозуванні: безсоння, збудження, розвиток маніакального синдрому, в деяких випадках галюцинації. Для корекції цих станів зазвичай застосовують нормотиміки, антипсихотики, бензодіазепіни й деякі інші засоби.

Антидепресанти з седативною дією, можуть сприяти розвитку психомоторної загальмованості (млявість, сонливість), зниження концентрації уваги. Антидепресанти-стимулятори можуть призводити до загострення тривоги, а в деяких випадках до виникнення психотичної симптоматики.

Дослідження показали, що багато антидепресантів можуть збільшити ймовірність суїциду в перші місяці терапії, особливо у дітей та підлітків. Частіше за все це пов'язано з початковою стимулюючою та енергізуючою дією, яка виникає раніше розвитку істинного антидепресивного ефекту. Тобто, суїцидонебезпечні пацієнти можуть отримати достатньо енергії і сил, щоб реалізувати суїцидальні думки та наміри на тлі ще не усунутої депресії. Крім того, багато антидепресантів можуть викликати або загострювати на початку терапії тривогу, безсоння, дратівливість, імпульсивність, що теж може призвести до підвищення ризику суїциду. Після наукових публікацій про можливий зв'язок використання антидепресантів з самогубствами в 2003 році кількість призначень антидепресантів групи СІЗЗС дітям і підліткам знизилася на 22%, що супроводжувалося збільшенням числа самогубств у цій групі на 14% в США і на 49% в Нідерландах (протягом 2003-2005 років). Поширення в США отримали випадки суїциду та інших видів агресивної поведінки на тлі прийому флуоксетину (прозаку), що викликало критичні публікації в ЗМІ та судові позови до фармакологічної компанії *Eli Lilly* з цього приводу. Насправді ризик суїциду при призначенні СІЗЗС менше, ніж при призначенні антидепресантів інших груп (наприклад, ТЦА).

Прийом антидепресантів може провокувати гіпоманію, манію, психози як у пацієнтів з біполярним афективним розладом, так і без нього. Ризик інверсії афекту при прийомі антидепресантів найбільш високий у пацієнтів з біполярним розладом I типу і найбільш низький у пацієнтів з уніполярною депресією. Для біполярного розладу II типу характерний проміжний ступінь ризику. Крім того, цей ризик визначається типом антидепресанту: трициклічні антидепресанти при біполярному афективному розладі провокують манію або гіпоманію найчастіше, в той час як застосування СІЗЗС пов'язано з низьким ризиком інверсії фази, який легко може контролюватися застосуванням нормотімічних засобів. Часто

викликають інверсію афекту також антидепресанти подвійної дії (CІЗЗCІН). Частота випадків інверсії афекту в наукових публікаціях розрізняється, що пов'язано з відсутністю єдиного визначення цього поняття, проте описано триразове перевищення частоти зміни фаз при застосуванні ТЦА у порівнянні з CІЗЗС.

В деяких випадках антидепресанти також можуть сприяти розвитку у пацієнтів з біполярним афективним розладом швидких циклів (тобто стану, при якому відзначається більше трьох епізодів протягом року або два і більше тривалих повних циклів на рік).

При різкому припиненні терапії ТЦА, інгібіторами МАО, CІЗЗС або антидепресантом деяких інших груп, а іноді й при зниженні дозування, можливий розвиток синдрому відміни, що найчастіше проявляється безсонням, нудотою, сенсорними розладами, збудженням і триває, як правило, до одного-двох тижнів. Особливо часто цей синдром виникає при скасуванні прийому пароксетину, венлафаксину або амітриптиліну. Синдром відміни CІЗЗС проявляється запамороченням, безсонням, нервозністю, нудотою, ажитацією, млявістю, головним болем, блювотою, проносом, нестабільною ходою, тремором, парестезіями і тривогою. Для синдрому відміни ТЦА характерними є нудота, блювота, болі в животі, діарея, посилене потовиділення, головний біль, втома і дискомфорт, озноб, гострий риніт, м'язові болі. Крім того, при різкій відміні того чи іншого антидепресанту ризик рецидиву зростає на 20-50%. Тому антидепресанти слід відмінювати поступово, з послідовним зниженням дози протягом як мінімум 4 тижнів. При виникненні синдрому відміни або у випадку, якщо препарат приймався протягом 1 року або більше, період зниження дозування має бути більш тривалим. У деяких випадках поступове зниження дозування не запобігає розвитку синдрому відміни, і пацієнти можуть віддавати перевагу швидше повній відмові від прийому

антидепресанту з коротким періодом інтенсивних симптомів відміни, ніж тривалому періоду збереження легких симптомів.

Ризик розвитку синдрому відміни підвищується, якщо антидепресант приймався протягом 8 тижнів або довше, у випадках, коли у пацієнтів виникає тривожна симптоматика (зокрема, при прийомі СІЗЗС), на тлі застосування антигіпертензивних, антиастматичних або антипсихотичних засобів, у дітей та підлітків, у випадках, якщо у пацієнтів будь-коли раніше розвивався синдром відміни або ж рецидив після припинення прийому антидепресантів.

У рідкісних випадках інверсія афекту може виникати як наслідок скасування антидепресанту. Найчастіше виникнення манії відмічається при скасуванні прийому ТЦА (у пацієнтів, які страждають на уніполярну депресію) і СІЗЗС (у пацієнтів, які страждають на біполярну депресію). Випадки інверсії афективної фази відзначаються (хоча й у поодиноких випадках) при скасуванні прийому інгібіторів МАО, СІЗЗСіН, тразодону і міртазапіну. Існують різні теорії, що пояснюють цей ефект. Найбільш вивчені серед них і отримали найбільше підтвердження теорія норадренергічної гіперактивності, а також теорія «холінергічного рикошет-ефекту і холіно-моноамінових систем».

При одночасному прийомі антидепресантів різних груп, особливо при комбінації інгібіторів МАО і СІЗЗС, інгібіторів МАО і клоніпраміну, можлива потенційно смертельна побічна реакція (так званий серотоніновий синдром). Інколи вона зустрічається і при монотерапії СІЗЗС. Частіше за все ця реакція має зворотний характер при відміні антидепресанту, однак вимагає індивідуального догляду та симптоматичної терапії, оскільки при злоякісному варіанті згаданого синдрому (який може виникати як наслідок політерапії інгібіторами МАО і СІЗЗС) великий ризик смерті. З метою профілактики серотонінового синдрому при переході з СІЗЗС на інгібітори МАО або з флуоксетину на

інгібітори MAO чи СИЗЗС необхідно витримати певну перерву в терапії (до двох тижнів).

У літніх хворих при прийомі антидепресантів може спостерігатися розвиток гіпонатріємії. У всіх випадках надмірної седації, сплутаності свідомості або судомних станів, що виникають на тлі терапії антидепресантами, необхідно проводити контроль рівня натрію в крові.

Порівняльна безпека застосування антидепресантів

В цілому антидепресанти є безпечними препаратами при призначенні в терапевтичних дозах, особливо в умовах стаціонару. Однак, при амбулаторному лікуванні слід враховувати ризик передозування, в тому числі й навмисного, тобто з суїцидальною метою (оскільки саме при депресіях особливо великий ризик самогубства). У таблиці 2 наводяться дані про відносну безпеку застосування щодо деяких найбільш відомих антидепресантів.

Таблиця 2

Безпека застосування антидепресантів

(за даними R. Priest, D. Baldwin, 1994)

Препарати	Число летальних випадків при передозуванні на 1 млн рецептів	Ступінь небезпеки
Флуоксетин (Прозак)		
Флувоксамін (Феварин)	Менше 10	Відносно безпечні
Міансерін		
Кломіпрамін		
Мапротилін (Людіоміл)	Більше 10	Потенційно небезпечні
Тразодон (Триттіко)		
Іміпрамін (меліпрамін)	Більше 20	Небезпечні
Фенелзин		
Амітриптилін	Більше 40	Дуже небезпечні
Досулепін		

НОРМОТИМІКИ – група психотропних препаратів, що використовуються з метою корекції діапазону афективних коливань за відсутності впливу на настрій (антидепресивної, седативної, анксиолітичної чи психостимулюючої дії).

Нормотиміки застосовують передусім для лікування та профілактики загострень біполярного афективного розладу, при психогенних депресивних станах, особливо якщо вони виникають у особистостей емоційно лабільних, імпульсивних, зі збудливими рисами, або при соматогенних афективних розладах, якщо вони супроводжуються дисфоричним відтінком настрою.

Препарати літію

Найбільш ранніми в цій групі є препарати солей літію. Солі літію запропоновані давно для лікування подагри і розчинення ниркових каменів. Наприкінці 40-х - початку 50-х років XX в. було встановлено, що препарати літію мають здатність тамувати гостре маніакальне збудження у психічно хворих і попереджати афективні напади. З'явилися різні літіймісткі препарати, які стали об'єднувати в групу нормотимічних засобів (нормотиміків): карбонат літію, оксибутират літію, нікотинат літію, літосан.

Механізм дії літію до кінця не встановлений. Припускають, що літій блокує транспорт натрію в нейрони, що, у свою чергу, пригнічує залежне від деполяризації (тобто кальцій-залежне) вивільнення норадреналіну та дофаміну (не впливаючи при цьому на вивільнення серотоніну). Вважають також, що літій пригнічує зворотній захват цих катехоламінів. У пацієнтів з біполярними або уніполярними афективними розладами літій сприяє зникненню симптомів манії та попереджує їх розвиток, а також попереджує фазу депресії або зменшує її симптоми при обох типах афективних розладів, стабілізуючи настрій хворого. У здорових людей літій не спричинює психотропної дії.

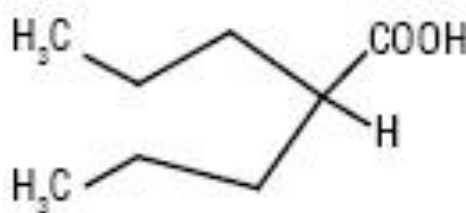
Препарати літію отримали широке застосування для лікування афективних ендогенних захворювань. Застосовують ці препарати також при розладах особистості, неврозах, органічних та інших захворюваннях з рецидивуючими афективними порушеннями. Істотним недоліком, що обмежує застосування препаратів літію, є необхідність постійного контролю концентрації літію в крові. Так, концентрація літію в сироватці, вища за 2-3 ммоль/л, може мати наслідком сплутаність свідомості, судоми, розлади пам'яті, ністагм, кому та смерть.

Серед основних побічних ефектів препаратів літію варто назвати шлунково-кишкові розлади, м'язову слабкість, атаксію, атетоз, підвищені сухожилкові рефлексії, екстрапірамідні симптоми, нетримання сечі та калу, судоми, сонливість, дезорієнтованість, порушення пам'яті, зорові розлади, розлади мовлення, головний біль, аритмії, гіпотензію, брадикардію, сухість у роті та ін.

З накопиченням досвіду клінічної практики до нормотиміків стали відносити лікарські засоби інших груп, що не містять літію, але характеризуються подібним ефектом.

Антиконвульсивні препарати

Препарати вальпроєвої кислоти



Мал. 17. Молекула вальпроєвої кислоти.

Вальпроат натрію (депакін, депакін-хроно) – препарат, що спочатку використовувався при лікуванні епілепсії і невралгії трійчастого нерва.

Застосування цих препаратів в психіатричній практиці показало їх ефективність при терапії маніакальних і депресивних розладів, пароксизмальних болів (мігрень), розладів, що супроводжуються агресивністю і поведінковими порушеннями.

В основі механізму дії препаратів вальпроєвої кислоти лежить інгібування GABA-трансферази і підвищення рівня GABA (гамма-аміномасляної кислоти або ГАМК). В результаті цього зменшується судомна готовність і збудливість моторних зон головного мозку. В той же час, подібні ефекти виникають і в інших зонах мозку, зокрема в лімбічній системі, яку на сьогодні вважають морфо-функціональною структурою, порушення якої відповідало за розвиток фазних психозів.

Крім того, вальпроати використовують для лікування психосоматичних розладів.

Основні побічні ефекти при застосуванні препаратів вальпроєвої кислоти наступні: нудота, біль в епігастрії, діарея та інші диспепсичні розлади, зниження або підвищення апетиту, порушення функції печінки та підшлункової залози, затьмарення свідомості, летаргія, ізольовані ступорозні стани, оборотна деменція, ізольований оборотний паркінсонізм, зниження слуху, тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, панцитопенія, зниження рівня фібриногену або подовження часу кровотечі, токсичний епідермальний некроліз та ін.

Протипоказаннями до застосування цих препаратів є гіперчутливість до вальпроатів та інших компонентів препарату, захворювання печінки в анамнезі, порушення функції печінки і/або підшлункової залози, геморагічний синдром, вагітність.

Карбамазепін

Карбамазепін (фінлепсін) має виражену протисудомну (протиепілептичну) і в помірному ступені антидепресивну (тимолептичну) і нормотимічну дію.

Окрім основного призначення (антиконвульсант) препарат застосовують також для лікування афективних розладів. Разом з тим у відношенні нападів депресії він надає профілактичний ефект. У ряді випадків карбамазепін більш ефективний, ніж препарати літію, і менш токсичний, ніж вони. При комбінації з літієм можуть підсилитися нейротоксичні побічні явища. Карбамазепін чинить анальгезуючу дію при невралгії трійчастого нерва.

Препарат звичайно добре переноситься. В окремих випадках можливі втрата апетиту, нудота, рідко - блювота, головний біль, сонливість, атаксія, порушення акомодатії. Зменшення або зникнення побічних явищ відбувається при тимчасовому припиненні прийому препарату або зменшенні дози. Препарат протипоказаний при порушеннях серцевої провідності, ураженнях печінки.

Ламотриджин

Ламотриджин – протисудомний засіб, механізм дії якого пов'язаний з блокуванням потенціалозалежних натрієвих каналів пресинаптичної мембрани. Це спричиняє до зменшення виділення в синаптичну щілину медіаторів, в першу чергу, – глутамату – амінокислоти, що відіграє важливу роль у формуванні епілептичного нападу. Аналогічний вплив препарату й на структури лімбічної системи, що й зумовлює його нормотимічний ефект.

Після прийому внутрішньо препарат швидко та повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі досягається через 2 - 3 год.

Ламотриджин рекомендується для лікування пацієнтів з біполярними розладами з ризиком виникнення депресивного стану.

Для запобігання рецидиву виникнення депресивного стану слід дотримуватись перехідного режиму застосування. Цей режим включає підвищення дози ламотриджину до досягнення підтримуючої

стабілізуючої дози протягом 6 тижнів, після чого інші психотропні та/або протиепілептичні препарати можуть бути відмінені у разі клінічної доцільності.

Для запобігання маніакальним нападам рекомендується додаткова терапія, зважаючи на те що ефективність ламотриджину в цих випадках до кінця не встановлена.

Основними побічними ефектами застосування ламотриджину є наступні: нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, дратівливість, агресія, головний біль, запаморочення, порушення сну, тремор, атаксія, порушення діяльності шлунково-кишкового тракту, нудота, блювання, діарея, слабкість, апатія.

ТРАНКВІЛІЗАТОРИ (від лат. *tranquillo* – заспокоювати) - психотропні лікарські засоби, під назвою яких найчастіше розуміють анксиолітики (засоби, що усувають тривогу, страх: від лат. *anxietas* - тривожний стан, страх, і дав.-грец. λυτικός - послабляти). Їх також називають «малими транквілізаторами». Раніше «великими транквілізаторами» називали антипсихотичні препарати (нейролептики), але ця назва вийшла з ужитку, оскільки седативним і снодійним ефектом володіють не всі антипсихотики, а деякі з них навіть мають активуючу, розгальмовуючу та енергізуючу дію, особливо помітну в малих дозах.

В той же час, при більш розlegлому вживанні даного терміну під транквілізаторами можуть матися на увазі практично будь-які седативні засоби.

Транквілізатори застосовуються для лікування різноманітних захворювань як в суто психіатричній, так і терапевтичній, хірургічній практиці. Більшість сучасних транквілізаторів відноситься до групи бензодіазепінів.

У 1951 р. був синтезований, а в 1955 р. випробуваний в клінічній практиці перший сучасний транквілізатор мепробамат. Термін «транквілізатор» почав вживатися в медичній літературі з 1957 р.

Перші бензодіазепіни (а саме, хлордіазепоксид і діазепам), що перевищують за ефективністю усі попередні їм транквілізуючі засоби, мають виражену психотропну і збалансовану з нею соматотропну дію, що реалізується шляхом нормалізації вегетативних порушень, почали застосовуватися відповідно в 1959 і 1963 рр.

Транквілізатори володіють п'ятьма основними компонентами фармакодинамічної активності: анксиолітичним, седативним, снодійним, міорелаксуючим та протисудомним. Виразність і співвідношення ефектів у різних препаратів цієї групи різні, що обумовлює особливості їх клінічного застосування.

Головним ефектом транквілізаторів є анксиолітичний (протитривожний). Анксиолітична дія проявляється у зменшенні занепокоєння, тривоги, страху, зниженні емоційної напруженості. Транквілізатори часто сприяють зниженню obsесивної симптоматики (нав'язливі думки та дії) й іпохондрії (підвищена помисливість). Однак, гострі галюцинаторні, маячні, афективні та інші психотичні розлади, що супроводжуються страхом і тривогою, транквілізаторами практично не редукуються.

Седативна (заспокійлива) дія виражається у зменшенні психомоторної збудливості, денної активності, зниженні концентрації уваги, зменшенні швидкості психічних і рухових реакцій, та ін.

Снодійний (гіпнотичний) ефект проявляється в полегшенні засинання, збільшенні глибини і, іноді, тривалості сну.

Міорелаксуючий ефект (розслаблення скелетної мускулатури) при застосуванні транквілізаторів, як правило, є позитивним фактором для зняття напруги, корекції рухових розладів. Разом з тим, даний ефект може

й обмежувати використання препаратів у пацієнтів, робота яких вимагає швидкої психічної та фізичної реакції. Необхідно також враховувати, що міорелаксуюча дія може проявлятися відчуттям млявості, слабкості та ін.

Протисудомна дія виражається у гальмуванні розповсюдження епілептогенної активності, що виникає у епілептогенному вогнищі.

Амнестича дія (здатність викликати амнезію) проявляється переважно при парентеральному (ін'єкційному) застосуванні. Механізм цього ефекту наразі до кінця не з'ясовано.

У спектрі дії деяких транквілізаторів виділяють вегетостабілізуючий ефект (нормалізація функціональної активності автономної нервової системи). Клінічно цей ефект може проявлятися зменшенням вегетативних проявів тривоги (тахікардія, артеріальна гіпертензія, пітливість, порушення функцій травної системи та ін.)

Пригнічуючу дію транквілізаторів на ЦНС обумовлює взаємне посилення ефектів снодійних, наркозних та аналгезуючих препаратів.

Клінічне використання транквілізаторів пов'язано в основному з їх анксиолітичною дією. Транквілізатори застосовуються при всіх видах тривожних розладів, крім того, вони можуть використовуватися для лікування тривожних станів або для короткочасного усунення симптомів тривоги в рамках біполярного афективного розладу.

Слід пам'ятати, що лікування транквілізаторами може проводитися тільки під наглядом лікаря, оскільки їх застосування може призводити до розвитку звикання (зниження ефекту при тривалому прийомі), а також до формування медикаментозної залежності (фізичної і/або психічної) і виникнення синдрому відміни. Ризик виникнення залежності зростає при тривалому застосуванні. Внаслідок високого ризику розвитку залежності застосування транквілізаторів у дітей та підлітків до 18 років виправдано тільки у виняткових випадках, при чітко обґрунтованих показаннях, і при цьому тривалість лікування повинна бути мінімальною.

При призначенні транквілізаторів для лікування тривожних розладів слід дотримуватися принципу поступового підвищення дози – від мінімально ефективної до оптимальної для отримання терапевтичного ефекту (винятком є гострі стани). Курс лікування повинен бути якомога коротшим, після чого необхідна повторна оцінка стану хворого для прийняття рішення про необхідність продовження терапії.

У зв'язку з можливістю розвитку звикання і медикаментозної залежності Погоджувальна комісія ВООЗ (1996) не рекомендувала застосовувати транквілізатори бензодіазепінового ряду безперервно більше 2-3 тижнів. При необхідності тривалого лікування (декілька місяців) курс рекомендується проводити переривчастим методом, припиняючи прийом препарату на кілька днів з подальшим призначенням тієї ж індивідуально підібраної дози. Щоб зменшити ризик розвитку синдрому відміни, при скасуванні препарату дозу рекомендується знижувати поступово.

У зв'язку з ослабленням концентрації уваги і зниженням швидкості психомоторних реакцій слід з обережністю призначати транквілізатори амбулаторно, особливо пацієнтам, робота яких вимагає підвищеної концентрації уваги і швидкої психічної та фізичної реакції (водії, диспетчери та ін.).

При прийомі транквілізаторів небажано (а в деяких випадках неприпустимо) вживання алкогольних напоїв, оскільки алкоголь посилює пригнічуючий ефект препаратів цієї групи на ЦНС, що може супроводжуватися небезпечними для життя важкими побічними ефектами, в тому числі втратою свідомості і пригніченням дихання.

Додаток 1

Класифікація афективних розладів згідно МКХ-10

- **F.30. Маніакальний епізод**
 - F.30.0 Гіпоманія
 - F.30.1 Манія без психотичних симптомів
 - F.30.2 Манія з психотичними симптомами
 - F.30.8 Інші маніакальні епізоди
 - F.30.9 Маніакальні епізоди, неуточнені
- **F.31. Біполярний афективний розлад**
 - F.31.0 Біполярний афективний розлад, поточний епізод гіпоманії
 - F.31.1 Біполярний афективний розлад, поточний епізод манії без психотичних симптомів
 - F.31.2 Біполярний афективний розлад, поточний епізод манії з психотичними симптомами
 - F.31.3 Біполярний афективний розлад, поточний депресивний епізод легкої або середньої важкості
 - F.31.4 Біполярний афективний розлад, поточний епізод важкої депресії без психотичних симптомів
 - F.31.5 Біполярний афективний розлад, поточний епізод важкої депресії з психотичними симптомами
 - F.31.6 Біполярний афективний розлад, поточний епізод змішаного типу
 - F.31.7 Біполярний афективний розлад, що перебігає з ремісіями
 - F.31.8 Інші біполярні афективні розлади
 - F.31.9 Біполярний афективний розлад, неуточнений
- **F.32. Депресивний епізод**

- F.32.0 Легкий депресивний епізод
- F.32.1 Помірний депресивний епізод
- F.32.2 Тяжкий депресивний епізод без психотичних симптомів
- F.32.3 Тяжкий депресивний епізод з психотичними симптомами
- F.32.8 Інші депресивні епізоди
- F.32.9 Депресивний епізод, не уточнений
- **F.33. Рекурентні депресивні розлади**
 - F.33.0 Рекурентний депресивний розлад, з легким перебігом
 - F.33.1 Рекурентний депресивний розлад, з помірним перебігом
 - F.33.2 Рекурентний депресивний розлад з тяжким перебігом, без психотичних симптомів
 - F.33.3 Рекурентний депресивний розлад з тяжким перебігом, з психотичними симптомами
 - F.33.4 Рекурентний депресивний розлад у період ремісії
 - F.33.8 Інші рекурентні депресивні розлади
 - F.33.9 Рекурентний депресивний розлад, не уточнений
- **F.34. Стійкі (афективні) розлади настрою**
 - F.34.0 Циклотимія
 - F.34.1 Дистимія
 - F.34.8 Інші стійкі афективні розлади
 - F.34.9 Стійкий афективний розлад, не уточнений
- **F.38. Інші (афективні) розлади настрою**
 - F.38.0 Інші поодинокі (афективні) розлади
 - F.38.1 Інші рекурентні (афективні) розлади
 - F.38.8 Інші (афективні) розлади, уточнені
- **F.39. Не уточнені розлади настрою (афективні)**

Додаток 2

Шкала Гамільтона для оцінки депресії

1. Депресивний настрій (пригніченість, безнадійність, безладність, почуття власної малоцінності)

- 0- відсутність
- 1- прояв згаданого почуття тільки при прямому запитанні
- 2- скарга висловлюється спонтанно
- 3- визначається невербально (поза, міміка, голос, плаксивість)
- 4- пацієнт виявляє тільки ці почуття як у висловлювання, так і невербально

2. Почуття провини

- 0- відсутність
- 1- самоприниження, почуття непевної провини
- 2- виразне почуття провини, болісні міркування про власні помилки чи гріхи
- 3- наявне захворювання розуміється як покарання за гріхи, маячні ідеї провини
- 4- вербальні галюцинації звинувачую чого та/або осудливого змісту, та/або зорові галюцинації загрозливого характеру

3. Суїцидальні наміри

- 0- відсутність
- 1- антивітальні переживання («жити не варто...»)
- 2- бажання смерті або думки про можливість власної смерті
- 3- суїцидальні висловлювання або їх поведінкові еквіваленти
- 4- суїцидальні спроби

4. Раннє безсоння

0- відсутність проблем при засинанні

1- скарги на епізодичні проблеми засинання (більш ніж 30 хвилин)

2- скарги на неможливість заснути кожної ночі

5. Середнє безсоння

0- відсутність

1- скарги на неспокійний сон протягом усієї ночі

2 – багаторазові пробудження протягом усієї ночі

6. Пізнє безсоння

0- відсутність

1- раннє пробудження з подальшим засинанням

2- остаточне передчасне ранкове пробудження

7. Працездатність та активність

0- відсутність

1- думки та відчуття неспроможності, відчуття втоми й слабкості, пов'язане з роботою чи дозвіллям

2 - втрата зацікавленості у роботі чи дозвіллі, виражена безпосередньо у скаргах або опосередковано, через апатичність та нерішучість (відчуття потреби у додатковому зусиллі щодо початку праці чи прояву активності)

3 - зменшення реального часу прояву активності або зниження працездатності

4 - відмова від роботи внаслідок наявного захворювання

8. Загальмованість (уповільненість мислення та мови, порушення здатності до концентрації уваги, зниження моторної активності)

0- нормальна мова та мислення

- 1- легка загальмованість в бесіді
- 2- помітна загальмованість в бесіді
- 3- виразні утруднення під час опитування
- 4- ступор

9. Ажитация

- 0- відсутність
- 1- неспокій
- 2 - неспокійні рухи руками, посмикування волосся
- 3 - рухливість, непосидючість
- 4- постійне перебирання руками, обкусювання нігтів, висмикування волосся, кусання губ

10. Психічна тривога.

- 0- відсутність
- 1- суб'єктивне напруження і дратівливість
- 2- неспокій і дратівливість з незначних причин
- 3- тривога, що проявляється у виразі обличчя та мові
- 4- страх, що проявляється й без опитування

11. Соматична тривога (фізіологічні прояви тривоги гастроінтестинальні – сухість у роті, метеоризм, диспепсія, діарея, спазми, відрижка, серцево-судинні – серцебиття, головний біль, дихальні – гіпервентиляція, задуха, також – посилене сечовиділення, підвищена пітливість)

- 0- відсутність
- 1- слабка
- 2- середня
- 3- сильна

4- дуже сильна

12. Шлунково-кишкові соматичні симптоми

0- відсутність

1- втрата апетиту, але з харчуванням без виразного примусу, відчуття тяжкості у шлунку

2 – харчування тільки під наполегливим примусом, потреба в послаблюючих засобах або препаратах для усунення гастроінтестинальної симптоматики

13. Загальні соматичні симптоми

0- відсутність

1- тяжкість в кінцівках, спині, голові, м'язові болі, відчуття втрати енергії або знесилення

2- будь-які виразні симптоми за певними системами організму

14. Генітальні симптоми (втрата лібідо, менструальні порушення)

0- відсутність симптомів

1- слабо виражені

2- сильно виражені

15. Іпохондрія

0- відсутність

1- заглибленість у себе (тілесно)

2- надмірна стурбованість здоров'ям

3- чисельні скарги, прохання про допомогу

4- іпохондрична маячня

16. Втрата ваги (оцінюється або А, або Б)

А. За даними анамнезу

0- відсутність

1- вірогідна втрата ваги у зв'язку з наявним захворюванням

2- явна (зі слів) втрата ваги

3- не підлягає оцінці

Б. Якщо зміни ваги мають місце щотижнево

0- менше 0,5 кг на тиждень

1- більше 0,5 кг на тиждень

2- більше 1 кг на тиждень

3- не підлягає оцінці

17. Критичність ставлення до хвороби

0- усвідомлення хвороби

1- усвідомлення хворобливості стану, але пояснення його за рахунок поганого харчування, клімату, перевтоми тощо

2- повна відсутність усвідомлення хвороби

18. Добові коливання (пункт Б оцінюється при наявності розладів у пункті А)

А. Коли симптоми більше виражені

0- відсутність коливань

1- зранку

2- увечері

Б. Ступінь вираженості

0- відсутність

1- слабкі

2- сильні

19. Деперсоналізація і дереалізація (зміненість себе, оточуючого)

0- відсутність

1- слабка

2- помірна

3- сильна

4- нестерпна

20. Параноїдальні симптоми

0- відсутність

1- підозрілість

2- ідеї стосунків

3- маячня стосунків, переслідування

21. Обсесивні та компульсивні симптоми

0- відсутність

1- легкі

2- тяжкі

Додаток 3

Шкала Янга для оцінки манії

1. Піднесений настрій

0- відсутність

1 - злегка або можливо підвищений при розпитуванні

2 - виражене суб'єктивне підвищення настрою

3 - піднесений настрій неадекватний обставинам

4 - ейфоричний, недоречний сміх, співи

2. Збільшення рухової активності

0 - відсутність

1- суб'єктивне збільшення

2 - жвавий, посилена жестикуляція

3 - надмірна енергійність, неспокій

4 - рухове збудження, постійна гіперактивність

3. Сексуальний інтерес

0 - нормальний, не підвищений

1 - злегка або можливо підвищений

2 - виражене суб'єктивне підвищення при розпитуванні

3 - спонтанна поява сексуальних тем; пацієнт багато говорить на сексуальні теми; повідомляє про свою гіперсексуальність

4 - відверта сексуальна поведінка (щодо пацієнтів, персоналу або інтерв'юера)

4. Сон

0 - не повідомляє про зменшення тривалості сну

1 - зменшення тривалості сну на годину або менше порівняно зі звичайною

2 - зменшення тривалості сну більш ніж на годину порівняно зі звичайною

3 - повідомляє про зниження потреби у сні

4 - заперечує потребу у сні

5. Дратівливість

0 - відсутня

1

2 - суб'єктивне збільшення

3

4 - часом дратівливий протягом інтерв'ю; нещодавні епізоди гніву або роздратування у відділенні (або звичному оточенні)

5

6 - часто дратівливий протягом інтерв'ю; говорить коротко або уривчасто

7

8 - ворожий, не хоче співпрацювати; інтерв'ю неможливе

6. Мовлення (швидкість та кількість)

0 - не збільшене

1

2 - відчуває, що балакучий

3

4 - часом швидкість або кількість мовлення збільшені, часом багатослівний

5

6 - логорея; відповідне збільшення швидкості та кількості мовлення; важко перервати

7

8 - "мовленнєвий напір"; неможливо перервати, безперервне мовлення

7. Порушення мови / мислення

0 - відсутні

1 - пацієнт надмірно деталізує; легка відволікаємість; мислення прискорене

2 - відволікаємість; зісковзування; часто змінює теми; наплив думок

3 - "скачка ідей"; резонерство; важко слідкувати за плином думок; римування, ехолалія

4 - інкогерентність; спілкування неможливе

8. Зміст мислення

0 - нормальний

1

2 - сумнівні плани, нові інтереси

3

4 - особливий проект(-и); гіперрелігійність

5

6 - ідеї величі або параноїдні ідеї; ідеї відносин

7

8 - марення; галюцинації

9. Руйнівна / агресивна поведінка

0 - відсутня, пацієнт співпрацює

1

2 - саркастичний; часом галасливий, обачний

3

4 - вимогливий, погрожує у відділенні (або звичному середовищі)

5

6 - погрожує інтерв'юеру; кричить; інтерв'ю утруднене

7

8 - агресивний; деструктивна поведінка; інтерв'ю неможливе

10. Зовнішній вигляд

0 - відповідно одягнутий та доглянутий

1 - злегка неохайний

2 - погано доглянутий; помірно неохайний; неадекватна "нарядність"

3 - неохайний; не повністю одягнутий; крикливий макіяж

4 - цілком неохайний; прикрашений; вигадливо одягнутий

11. Критичність до захворювання

0 - наявне; визнає своє захворювання; погоджується з необхідністю у лікуванні

1 - можливо хворий

2 - визнає зміни у поведінці, але заперечує захворювання

3 - визнає можливі зміни у поведінці, але заперечує захворювання

4 - заперечує будь-які зміни у поведінці

Додаток 4

РЕКОМЕНДОВАНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ

Система лікувальних заходів розподіляється на 3 етапи.

1. Перший етап — купіруюча терапія (від моменту початку лікування афективної симптоматики до встановлення клінічної ремісії), купірування гострої афективної симптоматики в стаціонарних або напівстаціонарних умовах.
2. Другий етап — стабілізуюча терапія — продовження терапії з моменту досягнення ремісії в напівстаціонарних або амбулаторних умовах.
3. Третій етап — підтримуюча терапія — запобігання рецидивів захворювання в амбулаторних умовах.

МАНІАКАЛЬНИЙ ЕПІЗОД (F30)

Умови лікування

Стаціонарне. Доліковування в напівстаціонарних або амбулаторних умовах.

Принципи і тривалість терапії

Дотримуються принципи, описані для біполярного афективного розладу (F31).

Психотерапія:

- індивідуальна;
- когнітивно-біхевіоральна.

Очікувані результати лікування

Купірування афективних розладів (див. загальну частину F3).

Гіпоманія (F30.0)

Умови лікування

Амбулаторне, напівстаціонарне.

Фармакотерапія

Дотримуються принципи терапії маніакального епізоду (F30) і біполярного афективного розладу (F31).

Тривалість купіруючого етапу лікування

Від декількох тижнів до 3-х місяців.

Очікувані результати лікування

Купірування афективних розладів.

Манія без психотичних симптомів (F30.1)

Перебіг середнього або важкого ступеню.

Умови лікування

Лікування стаціонарне.

Фармакотерапія

Та ж, що і для F30 та F31.

Психотерапія:

- підтримуюча;
- когнітивно-біхевіоральна;
- групова;
- сімейна;
- сімейне консультування.

Тривалість лікування див. F30.

Очікувані результати лікування

Купірування афективних розладів (див. загальну частину F3).

Манія з психотичними симптомами (F30.2)

Умови лікування

Лікування стаціонарне.

Фармакотерапія

Та ж, що і для F30 та F31.

Психотерапія:

- індивідуальна;
- сімейна;

- сімейне консультування.

Тривалість лікування див. F30.

Очікувані результати лікування

Купірування афективних розладів.

Інші маніакальні епізоди (F30.8)

Принципи терапії ті ж, що і для F30 та F31.

БІПОЛЯРНИЙ АФЕКТИВНИЙ РОЗЛАД (F31)

Дотримуються всі основні підходи і принципи, описані для афективних розладів (F3).

Психотерапія:

- когнітивно-біхевіоральна;
- інтерперсональна;
- групова;
- підтримуюча;
- сімейна.

Біполярний афективний розлад, поточний епізод гіпоманії (F31.0)

Умови лікування

Лікування в амбулаторних умовах або напівстаціонарне.

Фармакотерапія

Дотримуються загальні принципи фармакотерапії біполярного афективного розладу (див. рубрику F31) і правила купірування гіпоманії (F30.0).

Тривалість лікування див. F30.0.

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

Біполярний афективний розлад, поточний епізод манії без психотичних симптомів (F31.1)

Умови лікування

Лікування стаціонарне.

Фармакотерапія

Дотримуються загальні принципи фармакотерапії біполярного афективного розладу (див. рубрику F31) і правила купірування манії без психотичних симптомів (F30.1).

Тривалість лікування див. F30.0.

Вимоги до результатів лікування див. загальну частину F3.

Біполярний афективний розлад, поточний епізод манії з психотичними симптомами (F31.2x)

Умови лікування

Лікування стаціонарне.

Фармакотерапія

Дотримуються загальні принципи фармакотерапії біполярного афективного розладу (див. рубрику F31) і правила купірування манії з психотичними симптомами (F30.2).

Тривалість лікування див. F30.

Вимоги до результатів лікування див. загальну частину F3.

Біполярний афективний розлад, поточний епізод легкої або помірної депресії (F31.3x)

Умови лікування

Стаціонарне — при наявності суїцидальних тенденцій, ускладненнях у виборі терапії. У інших випадках напівстаціонарне або амбулаторне.

Фармакотерапія

Дотримуються загальні принципи фармакотерапії біполярного афективного розладу (див. рубрику F31), загальні правила терапії легкого або помірного депресивного епізоду (див. рубрику F32.0 і F32.1).

Психотерапія: див. загальні принципи F31.

Тривалість лікування

Проведення етапу стабілізуючої терапії обмежується 2–3 місяцями.

Для профілактичної терапії антидепресанти не застосовуються, перевага віддається солям літію і іншим нормотимічним препаратам.

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

Біполярний афективний розлад, поточний епізод важкої депресії без психотичних симптомів (F31.4)

Умови лікування

Лікування стаціонарне.

Фармакотерапія

Дотримуються загальні Фармакотерапія біполярного афективного розладу (див. рубрику F31) і терапії важкого депресивного епізоду без психотичних симптомів (див. рубрику F32.2).

Психотерапія: див. загальні принципи F31.

Тривалість лікування

Проведення етапу стабілізуючої терапії обмежується 2–3 місяцями.

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

Біполярний афективний розлад, поточний епізод важкої депресії з психотичними симптомами (F31.5x)

Фармакотерапія

Дотримуються загальні принципи фармакотерапії біполярного афективного розладу (див. рубрику F31) і терапії депресивного епізоду важкої депресії з психотичними симптомами (див. рубрику F32.3x).

Психотерапія: див. F31.

Тривалість лікування

Проведення етапу стабілізуючої терапії обмежується 2–3 місяцями.

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

Біполярний афективний розлад, поточний епізод змішаного характеру (F31.6)

Умови лікування

Стаціонарне — при значній глибині афективних розладів, суїцидальних тенденціях. У інших випадках — напівстаціонарне або амбулаторне.

Фармакотерапія

Дотримуються загальні принципи фармакотерапії біполярного афективного розладу (див. рубрику F31) і змішаного афективного епізоду (F38.00).

Тривалість лікування

Залежить від швидкості редукції симптоматики і в середньому становить 1–2 місяці.

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

Біполярний афективний розлад, поточна ремісія (F31.7)

При наявності свідчення можливо проведення профілактичної терапії (див. рубрику F31).

Інші біполярні афективні розлади (F31.8)

Біполярний афективний розлад не уточнений (F31.9)

Дотримуються загальні правила терапії біполярного афективного розладу (F31).

ДЕПРЕСИВНИЙ ЕПІЗОД (F32)

Дотримуються загальні принципи, описані для афективних розладів (див. рубрику F3).

Перший етап — купіруюча терапія спрямована на найшвидше купірування гострої депресивної симптоматики.

Вибір антидепресанта проводиться за критеріями:

1. Переважаючої симптоматики:

- тривога і ажитація — антидепресанти-седатики;
- гіподинамічна симптоматика — антидепресанти стимулюючої дії;
- сполучення тривоги і загальмованості — антидепресанти збалансованої дії або антидепресанти в поєднанні з транквілізаторами.

2. Соматичного стану.

3. Супутньої медикаментозної терапії.

У разі відсутності ефекту — спеціальні протирезистентні методи:

- сполучена терапія:
 - СИЗС або інгібітор МАО + карбонат літію;
 - те ж + L-триптофан;
 - те ж + карбамазепін;
 - міансерін + трициклічний антидепресант або інгібітор МАО або СИЗС;
- немедикаментозні:
 - депривація сну (повна або часткова);
 - фототерапія (лікування яскравим білим світлом);
 - плазмаферез;
 - нормобарічна гіпоксія;
 - лазеротерапія;
 - рефлексотерапія;
 - розвантажувально-дістична терапія тощо.

У разі відсутності ефекту протирезистентних методів рекомендується провести курс електросудомної терапії (ЕСТ). При важкій депресії з високим ризиком суїциду проведення ЕСТ можливе на більш ранніх етапах лікування.

Тривалість лікування

Тривалість терапії може складати від 6 до 12 тижнів.

Другий етап — доліковуюча або стабілізуюча терапія. За умови стабільності стану протягом двох місяців терапії доза поступово знижується до повної відміни препарату.

Дози СИЗС, що застосовувалися на першому етапі терапії, зберігаються незмінними протягом всього етапу стабілізуючої терапії.

Психотерапія:

- когнітивна;
- когнітивно-біхевіоральна;

- групова;
- короткострокова динамічна;
- інтерперсональна;
- підтримуюча;
- сімейна;
- сімейне консультування.

Тривалість лікування

Тривалість етапу стабілізуючої терапії залежить від полярності перебігу афективних розладів (див. рубрики F31 і F33).

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

Депресивний епізод легкого ступеню (F32.0x)

Умови лікування

Лікування амбулаторне або в денному стаціонарі.

Фармакотерапія

Дотримуються всі основні терапевтичні підходи і принципи, описані для афективних розладів (F3) і депресивного епізоду (F32).

Психотерапія.

Тривалість лікування

Залежить від швидкості редукції симптоматики і, загалом, не виходить за рамки, вказані в рубриці F32.

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

Депресивний епізод середнього ступеню (F32.1x)

Умови лікування

Лікування амбулаторне, напівстаціонарне або в стаціонарі. При наявності суїцидальних думок — лікування стаціонарне.

Фармакотерапія

Дотримуються всі основні терапевтичні підходи і принципи, описані для афективних розладів (F3) і депресивного епізоду (F32).

Тривалість лікування див. F32.

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

**Депресивний епізод важкого ступеню без психотичних симптомів
(F32.2)**

Умови лікування

Лікування стаціонарне.

Фармакотерапія

Дотримуються всі основні терапевтичні підходи і принципи, описані для афективних розладів (F3) і депресивного епізоду (F32).

Тривалість лікування див. F32.

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

**Депресивний епізод важкого ступеню з психотичними симптомами
(F32.3x)**

Умови лікування

Стаціонарне.

Фармакотерапія

Дотримуються всі основні терапевтичні підходи і принципи, описані для рекурентного депресивного розладу (див. F33).

Психотерапія:

- когнітивно-біхевіоральна;
- сімейне консультування.

Тривалість лікування див. F32 і F30.

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

Інші депресивні епізоди (F32.8)

Депресивний епізод неуточнений (F32.9)

Дотримуються всі основні терапевтичні підходи і принципи, описані для афективних розладів (F3) і депресивного епізоду (F32).

РЕКУРЕНТНИЙ ДЕПРЕСИВНИЙ РОЗЛАД (F33)

Фармакотерапія

Дотримуються всі основні підходи і принципи, описані для афективних розладів настрою (F3).

Психотерапія:

- підтримуюча;
- когнітивна;
- когнітивно-біхевіоральна;
- інтерперсональна;
- сімейна;
- групові форми.

Тривалість лікування.

Тривалість купіруючого етапу лікування див. F32.

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

СТІЙКІ (ХРОНІЧНІ) РОЗЛАДИ НАСТРОЮ (АФЕКТИВНІ РОЗЛАДИ) (F34)

Дотримуються загальні принципи фармакотерапії афективних розладів настрою (F3).

Циклотімія (F34.0)

Умови лікування

Лікування в амбулаторних або напівстаціонарних умовах.

Фармакотерапія

Психотерапія:

- когнітивно-біхевіоральна;
- сімейне консультування.

Тривалість лікування див. F31.3 і F31.0.

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

Дістімія (F34.1)

Умови лікування

Лікування амбулаторне, при наявності депресивного епізоду — в напівстаціонарі або стаціонарі.

Фармакотерапія

Особлива важливість належить психотерапевтичним методам лікування.

Тривалість курсу терапії складає не менше за 5–8 тижнів. При позитивному ефекті застосування антидепресанта може бути продовжене протягом 6–12 місяців.

Психотерапія:

- когнітивно-біхевіоральна;
- інтерперсональна;
- сімейна;
- підтримуюча;
- короткострокова психодинамічна;
- групова, в т. ч. психодрама, гештальттерапія тощо.

Вимоги до результатів лікування див. загальну частину F3.

ІНШІ РОЗЛАДИ НАСТРОЮ (АФЕКТИВНІ РОЗЛАДИ) (F38)

Змішаний афективний епізод (F38.00)

Умови лікування

Лікування в залежності від вираженості перебігу — амбулаторне, напівстаціонарне або стаціонарне.

Фармакотерапія

Лікування проводиться препаратами нормотимічної дії. При відсутності ефекту монотерапії можливо поєднання літію з карбамазепіном або вальпроатом натрію. При наявності феномена «швидкої циклічності» перевага віддається антиконвульсантам.

Психотерапія: див. F34.

Тривалість лікування див. F31.6.

Очікувані результати лікування див. загальну частину F3.

Інші рекурентні розлади настрою (афективні розлади) (F38.1x)

Принципи лікування ті ж самі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амбрумова А.Г. Психология самоубийства // Социальная и клиническая психиатрия. - 1996. - №4. - С. 15-20.
2. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств / Пер. с англ. – М.: Изд-во БИНОМ, 2006. – 416 с.
3. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Психическая депрессия и гиппокамп / Российский психиатрический журнал. – М., 2001. - № 1. – С. 4-9.
4. Гуревич М.О. Психиатрия. – М.: Медгиз, 1949. – С. 424-443.
5. Журавлев А.Ю. Депрессивные расстройства: клиника, диагностика, лечение // Новости медицины и фармации. – 2001. - № 15-16 (95-96). – С. 27-29.
6. Изнак А.Ф. Современные представления о нейрофизиологических основах депрессивных расстройств // Депрессии и коморбидные расстройства. – Под ред. А.Б. Смулевича. – М., 1997. – С. 166-179.
7. Кек П., Макелрой С, Тургал К., Беннет Дж. Применение вальпроата при лечении острых маний // Архів психіатрії. - 2002. - Т. 3(30). - С. 163-167.
8. Ким Л.В., Ермолина Л.А. Суицидальное поведение депрессивных подростков в общей популяции // Суицидология. Теория и практика / Под ред. А.М. Морозова, А.П. Чуприкова. - К.: КИВД, 1998. - С. 165-166.
9. Конончук Н.В. О суицидальных попытках при депрессиях / Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - М., 1990. - №4. - С. 76-80.
10. Крепелин Э. Учебник психиатрии для врачей и студентов. – М.: Издание А.А. Карцева, 1910. – С. 234-249.
11. Кутько І.І., Напреєнко О.К., Козидубова В.М. Афективні розлади // Психіатрія / Під ред. проф. О.К. Напреєнка. – К.: Здоров'я, 2001. – С. 353-372.

12. Липанов Р.Г. К вопросу о психическом состоянии суицидентов / Таврический журнал психиатрии. – Симферополь, 2000. – v.4. - № 2(13). – С. 62-70.
13. Марута Н.А., Семикина Е.Е. Новые возможности терапии депрессивных расстройств // Український вісник психоневрології. – Том 15, вип. 3(52) – 2007. – С. 89 – 94.
14. Марута Н.А. Новые возможности терапии депрессивных расстройств // Здоров'я України. – 2008. – № 7/1. – С. 5.
15. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. – Т. 1. – М.: ООО “Новая волна”, 2003. – 608 с.
16. Медведев А.В., Курмышов А.Н. Биполярные и униполярные депрессии позднего возраста (сравнительное исследование) / Социальная и клиническая психиатрия. – М., 2001. – Т. 11. – Вып. 3. – С. 26-31.
17. Мишиев В.Д. Особенности депрессивных проявлений у суицидентов с различными психическими расстройствами // Врачебное дело. - 1998. - №2. - С. 102-105.
18. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – Москва, 1996. – С. 74-144.
19. Напрєєнко О. К., Процик В. О. Особливості клініки та фармакотерапії депресій з урахуванням сучасних патопластичних факторів // Архів психіатрії. – 2004. – Т. 10, №1 (31). – С. 9 – 10.
20. Никифоруk Р.І., Здорик Ф.О., Літвінов В.Б., Хоменко О.П., Хоменко О.О. Популяційні дослідження депресивних розладів у людей похилого віку / Архів психіатрії. – К., 2002. - №4(31). – С. 30-33.
21. Подкорытов В. С., Чайка Ю. Ю. Депрессии. Современная терапия: руководство для врачей. – Харьков: Торнадо, 2003. – 352 с.

22. Подкорытов В.С. Комплексная терапия маниакальной фазы биполярного расстройства // Український вісник психоневрології. - 2006. - Т. 14, вип. 4(49). - С. 99-103.
23. Симуткин Г.Г. Сезонная ритмика поступления в психиатрическую клинику пациентов с аффективными расстройствами / Таврический журнал психиатрии. – Симферополь, 2000. – Т. 4. - № 3(14). – С. 91-93.
24. Скрипніков А.М., Сонник Г.Т., Рудь В.О. Роль психофармакологічних факторів в патоморфозі депресивних станів з суїцидальними проявами / Журнал психиатрии и медицинской психологии. № 1 (10), 2003. – С. 20–22.
25. Сонник Г.Т. Эпидемиология, патоморфоз, диагностика и лечение депрессивных состояний с учетом гелиогеофизических факторов / Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1988. - 32с.
26. Суицидология: Прошлое и настоящее: Проблема самоубийства в трудах философов, социологов, психотерапевтов и в художественных текстах. – М.: Когито-Центр, 2001. – 569с.
27. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. – М.: Медицина, 1986. – 383с.
28. Фрумкин Я.П., Воронков Г.Л. Учебный атлас психиатрии. – Киев, 1962. – С. 175-185.
29. Хананашвили М.М. Особенности течения эндогенных заболеваний, протекающих с сезонными депрессиями / Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - М., 2000. - Т. 100. - №4. - С. 18-21.
30. Чекман І.С., Бобирьов В.М., Кресюн В.Й. Фармакологія. Підручник для студентів стоматологічних факультетів. – К., 2011. – 432с.

31. American Psychiatric Association «Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text Revision: DSM-IV-TR». – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000.
32. Hamilton M. A rating scale for depression // Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1960. – V. 27. – P. 56 – 62.
33. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 329–33.
34. Nemeroff C. New directions in the development of antidepressants: the interface of neurobiology and psychiatry // Hum. Psychopharmacol Clin. Exp. – 2002. – № 17. P. 13 – 16.
35. Serretti A, Zanardi R, Franchini L, et al. Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitor response: a 6-month follow-up. Pharmacogenetics. 2004;14:607-613.
36. Wilson S., Argyropoulos S. Antidepressants and sleep; a qualitative review of the literature // Drugs. — 2005; 65: 927—47.

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ I. КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ	5
Визначення понять. загальна синдромологія.....	5
Діагностика афективних розладів.....	7
Біполярний афективний розлад.....	10
Циклотимія.....	31
Дистимія.....	33
Вікові особливості перебігу біполярного афективного розладу.....	33
Лікування афективних розладів.....	34
Прогноз при афективних розладах.....	36
Експертиза афективних розладів.....	37
Суїцидальна поведінка та афективні розлади.....	37
 РОЗДІЛ II. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ОСНОВНИХ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ	55
Антипсихотичні препарати.....	55
Антидепресанти.....	63
Нормотиміки.....	97
Транквілізатори.....	100
 Додаток 1. Класифікація афективних розладів згідно МКХ-10.....	104
Додаток 2. Шкала Гамільтона для оцінки депресії.....	106
Додаток 3. Шкала Янга для оцінки манії.....	112
Додаток 4. Рекомендовані терапевтичні стандарти лікування афективних розладів.....	116
Література	127