

ФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧНО
РЪКОВОДСТВО ПО ПСИХИЧНИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ

Съдържание:

Използвани съкращения	3
Фармако-терапевтично ръководство за лечение на шизофренен пристъп	4
Фармако-терапевтично ръководство за лечение на депресивен епизод	14
Фармако-терапевтично ръководство за лечение на биполярна депресия	23
Психосоциални интервенции	28
Фармако-терапевтично ръководство за лечение на маниен епизод	29
Фармако-терапевтично ръководство за лечение на тревожни разстройства	35
Фармако-терапевтично ръководство за лечение на психични и поведенчески разстройства вследствие употреба на психоактивни вещества	46
Инструменти за оценка и мониториране на ефекта от лечение	56
Фармако-терапевтично ръководство за лечение на деменция	57

Използвани съкращения

ПЛ – противорецидивна терапия

ДДА – дългодействащи антипсихотици

КН – конвенционални невролептици

БАР – биполарно афективно разстройство

ПАВ – психоактивни вещества

КПТ – когнитивно поведенческа терапия

ЕКТ – електроконвулсивна терапия

ПТСР – посттравматично стресово разстройство

ГТР – генерализирано тревожно разстройство

ОКР – obsесивно компулсивно разстройство

ПР – паническо разстройство

ПБ-Д – паркинсонова болест-деменция

ДТЛ деменция с телца на Леви

ФТД – фронто-темпорална деменция

SSRIs – селективни инхибитори на обратния захват на серотонин

SNRI- селективни инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.

Фармако-терапевтично ръководство за лечение на шизофренен пристъп

Обща характеристика на шизофренните, налудните и шизоафективните състояния

Шизофрения е едно от най-инвалидизиращите заболявания и с голяма загуба на икономическа продуктивност. Според изследвания на СЗО е сред 10-те заболявания с най-голяма тежест. Шизофренните разстройства се характеризират най-общо с фундаментални и характерни отклонения в мисленето и възприятията и с афект, който е или несъответен или притъпен. Яснотата на съзнанието и интелектуалните възможности обикновено са запазени, въпреки че с течение на времето може да настъпи известен общ когнитивен дефицит. Нарушенията засягат най-основните функции, които дават на здравия човек чувство за индивидуалност, неповторимост и самостоятелност. Най-интимните мисли, чувства и действия често се преживяват като узнавани от или споделени с околните, поради което могат да се развият обяснителни налудности в смисъл, че са налице естествени или свръхестествени сили, които влияят върху мислите и постъпките на заболялия по начини, които често са нелепи. Халюцинациите, особено слухови, са чести и могат да коментират поведението или мислите на заболялия. Възприятната дейност често е нарушена и по други начини: цветовете или звуците могат да изглеждат необичайно ярки или качествено променени, а маловажни особености на обикновени неща да се възприемат като по-значими от предмета като цяло или от ситуацията. В ранния период често се наблюдава недоумение, което води до убеждението, че всекидневни ситуации притежават особен, обикновено зловещ смисъл, предназначен единствено за болния. При характерното шизофренно разстройство на мисленето, периферни и несъществени елементи на дадено понятие, които при нормална целенасочена мисловна дейност се подтискат, излизат на преден план и се използват вместо онези, които са съществени и съответни на ситуацията. Така мисленето става неясно, незавършено и непроницаемо, а изразяването му в речта е понякога неразбираемо. Прекъсванията или вмятанията в потока на мисленето са чести, като мислите понякога се преживяват като отнемани от външна сила. Настроението обикновено е с намалена амплитуда, непостоянно или несъответно. Амбивалентността и разстройствата на волята могат да се проявяват като инертност, негативизъм или ступор. Могат да се наблюдават кататонни симптоми. Началото на заболяването

може да е остро, със сериозни нарушения на поведението или пък подмолно, с постепенно развитие на странности в мислене и поведение.

Протичането също показва голямо разнообразие и в никакъв случай не е неизбежно хронично или водещо до упадък. В известен процент от случаите, който може да варира в различните култури и популации, изходът е пълно, или почти пълно възстановяване. Двата пола се засягат приблизително еднакво, но изявата на заболяването е, общо взето, по-късно при жените. Първоначалните симптоми обикновено се проявяват в ранна млада възраст, като заболяването засяга около 1% от общата популация, а новооткритите случаи за 1 година са 1.5 на 10 000 души. По данни на СЗО не се установяват значими разлики в болестността в отделните континенти.

Критерии за поставяне на диагноза по МКБ-10

Въпреки че не се установяват категорични патогномни симптоми, от практическа гледна точка е полезно симптомите да се разделят на групи, които имат особено значение за диагнозата и често възникват заедно:

- (1) Ехо на мисълта, вмъкване или отнемане на мисли, предаване на мисли;
- (2) Налудности за контрол, въздействие или пасивност, отнасяни конкретно към движения на тялото или крайниците или към определени мисли, действия или усещания; налудно възприятие;
- (3) Халюцинаторни гласове, поддържащи текущ коментар за поведението на болния или обсъждащи го помежду си, или други халюцинаторни гласове, които идват от някоя част на тялото;
- (4) Други персистиращи налудности, които са културно несъответни и невероятни, напр. особен религиозен и политически идентитет, свръхчовешка власт или способности (например способност да управлява климата или да е във връзка с чуждоземци от друг свят);
- (5) Персистиращи халюцинации в коя да е модалност, когато се придружават от бързопреходни или полуоформени налудности без ясно афективно съдържание или от персистиращи свръхценни идеи, или когато се появяват ежедневно в продължение на седмици или месеци;
- (6) Прекъсвания или вмятания в потока на мисълта, които водят до разкъсана или несъответна реч, или пораждат неологизми;

(7) Кататонно поведение - възбуда, застиване в пози или въсърчна гърбавост, негативизъм, мутизъм или ступор;

(8) "Негативни" симптоми - изразена апатия, бедност на речта, притърпяване или несърответност на емоционалните реакции (те обикновено водят до затваряне и снижение на социалното функциониране). Търбва да е изяснено, че те не се дължат на депресия или невролептично лечение.

Изискване за поставянето на диагноза шизофрения е, през по-голямата част от времето за период от най-малко един месец със сигурност да е имало поне един ясно изразен симптом (а обикновено два или повече, ако не са така ясно изразени) от която и да било от изброените по-горе групи (1) до (4), или симптоми от поне две от групите (5) до (8), Състояния, които отговарят на изискването за наличие на определени симптоми, но са с продължителност под един месец (независимо от това, дали са лекувани или не), първоначално се диагностицират като остро шизофреноподобно психотично разстройство и се прекласират като шизофрения, ако симптомите персистират за по-дълъг период от време.

Параноидната шизофрения е най-честият тип шизофрения в повечето райони на света. Клиничната картина се владее от относително устойчиви налудности, обикновено придружени от халюцинации особено слухови. Нарушенията на афекта, волята и речта и кататонните симптоми не са подчертани.

Погледнато ретроспективно, възможно е да се установи, че началото на психотичните симптоми се предхожда от седмици или дори месеци на продромна фаза с прояви като загуба на интерес към работата, социалните дейности, занемаряване на външния вид и личната хигиена, заедно с генерализирана тревожност и лекостепенна депресия. Поради трудността да се определи началото във времето, критерият за изисквана продължителност от един месец се отнася само до изброените по-горе специфични симптоми, а не до продромалната непсихотична фаза.

Мисловното разстройство може да бъде очевидно при острите състояния, но дори когато е налице, то не пречи типичните налудности или халюцинации да бъдат описвани ясно от болния. Обикновено афектът е по-малко притърпен в сравнение с другите форми на шизофрения, но често се среща известна несърответност, както и нарушения на настроението като раздразнителност, внезапен гняв, страхливост и подозрителност. Често са налице "негативни" симптоми, като

притъпяване на афекта и волеви нарушения, но те не преобладават в клиничната картина.

Хебефренната шизофрения е форма на шизофрения, при която изпъкват афективните изменения, налудностите и халюцинациите са бързопреходни и фрагментарни, поведението е безотговорно и непредсказуемо, а маниеризмите са чести. Настроението е с малка амплитуда, несъответно и често се придружава от кикот или самодоволно самовглъбена усмивка, високомерни пози, гримаси, маниеризми, нелепи шеги, хипохондрични оплаквания и рентерирани фрази. Мисълта е дезорганизирана, а речта - разнопосочна и несъгласувана. Налице е склонност към усамотяване и поведението изглежда изпразнено от цели и чувства. Тази форма на шизофрения обикновено се изявява между 15 и 25 годишна възраст и е с тенденция към неблагоприятна прогноза поради бързото развитие на "негативни" симптоми - най-вече афективно изравняване и загуба на волева активност. Афективните и волевите нарушения, както и мисловното разстройство, трябва да бъдат подчертани. Може да се регистрират халюцинации и налудности, но те не са на преден план в клиничната картина. Подтиците и целенасочеността са загубени и стремежите - изоставени, така че поведението на пациента е обикновено безцелно и лишено от мотиви. Повърхностното и маниерно занимание с религия, философия и други абстрактни теми може да усили затрудненията на слушателя да следва нишката на мисълта.

При **кататонна шизофрения** психомоторните нарушения са съществена и доминираща особеност. Те могат да алтернират между такива крайности като хиперкинеза и ступор, или автоматична подчиняемост и негативизъм. Неудобни пози и положения могат да се поддържат продължително време. Епизодите на бурна възбуда могат да бъдат особено впечатляваща черта на заболяването.

Простата шизофрения е рядко разстройство, при което са наблюдава подмолно, но прогресиращо развитие на странности в поведението, невъзможност за справяне със социалните изисквания и упадък на цялостната житейска дейност. Налудности и халюцинации не се регистрират и разстройството не е така очевидно психотично, както хебефренната или кататонната форма на шизофрения. Характерните за резидуалната шизофрения "негативни" характеристики (например притъпяване на афекта, абулия и т.н.) се развиват без да бъдат предхождани от каквито и да било манифестни психотични симптоми. С напредващото социално

обедняване може да се стигне до скитничество и болният става все по-самовглъбен, бездеен и лишен от цели.

Диагноза се поставя, ако поне три или четири от типичните признаци, изброени по-горе (МКБ-10), са били налице постоянно или епизодично в продължение на поне две години. През този период никога не трябва да са били удовлетворени критериите за шизофрения. Анамнеза за шизофрения у първостепенен родственик придава допълнителна тежест на диагнозата, но не е необходимо условие за поставянето ѝ.

Диференциална диагноза

Диагноза шизофрения не трябва да се поставя при наличие на изразени депресивни или манийни симптоми, освен ако е установено, че шизофрениите симптоми са предшестваха появата на афективните нарушения. Ако шизофрени и афективни симптоми възникват заедно и са равностойно изразени, то в такъв случай следва да се постави диагноза шизоафективно разстройство, дори и ако шизофрениите симптоми сами по себе си биха представлявали достатъчно основание за диагноза шизофрения. Шизофрения не трябва да се диагностицира и при наличие на манифестно мозъчно заболяване (например при епилепсия или друго мозъчно заболяване) или по време на интоксикация с вещества или абстиненция. Важно е да се отбележи, че кататонните симптоми не са диагностично специфични за шизофрениите. Кататонни симптоми могат да се предизвикват също от мозъчни заболявания, обменни разстройства, алкохол и други психоактивни вещества, а също така да се наблюдават и при разстройства на настроението.

Лекарствена терапия (фиг.1 и табл.1)

При шизофренно болни се прилага следната лекарствена терапия: монотерапия с конвенционални или атипични антипсихотици, вкл. и депо-препарати; комбинирано лечение с повече от един антипсихотичен лекарствени продукта.

Допълнително лечение на заболяването – антипаркинсонови лекарствени продукти и др.

В случаите, когато стандартната терапия не води до достатъчно подобрение или се цели повлияване на специфичен по-тежко изразен или по-слабо повлиян симптом (напр. безсъние, налудности, агитация, суицидни идеи), се използват комбинации от лекарствени продукти или допълнителни лекарствени продукти за

подсилване на терапията. Такива лекарствени продукти са бензодиазепините за ажитация/инсомния, антиконвулсанти и литии при агресия/възбуда, литий при суициден риск, антидепресанти при изразени депресивни оплаквания.

Лекарствени продукти, които са важни за ограничена група пациенти, неподдаващи се на стандартна терапия и условия за предписването им:

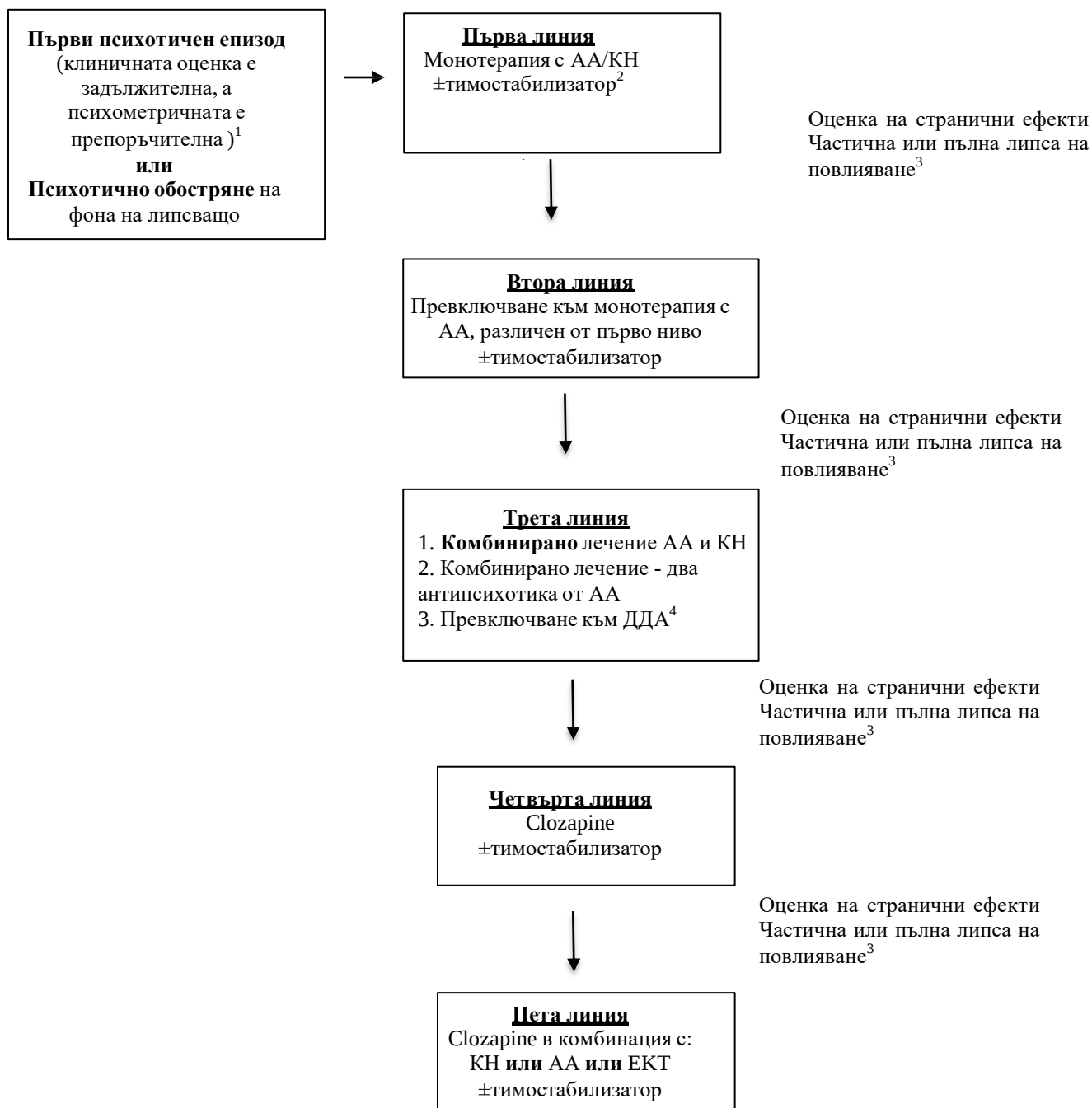
При резистентните случаи се използва *Clozapine*, при прилагането на който е необходим редовен контрол на лабораторни показатели за избягване на необратими странични ефекти

При резистентните случаи се използват и други методи на терапия – напр. ЕКТ. При провеждане на ЕКТ е необходимо прилагане на миорелаксанти и анестетици в съответствие със стандартните изисквания за процедурата.

Препоръчителна психометрична оценка (не е задължителна). Критерии за оценка на ефективността на прилаганата терапия

За оценка на ефективността на прилаганата терапия се препоръчва прилагане на Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS), която е най-използваният стандартизиран инструмент за оценка на тежестта на шизофрения. Използва се за измерване на резултата от лечението в множество изследвания и все повече - в клиничната практика. Скалата оценява симптоматиката чрез 30 въпроса, които се оценяват с 1-7 точки (общ резултат 30 - 210), като по-високият резултат посочва по-голяма тежест на симптоматиката. Въпросите са обособени в три субскали. При първоначалната валидация на скалата върху 101 човека са определени средни резултати за позитивната субскала - 18.20, за негативната субскала - 21.01 и за общата психопатология - 37.7 Установено е, че промяна в резултата с 16 - 24% отговаря на минимално клинично подобрение. Могат да се правят отделни оценки насубскалите за позитивна и негативна симптоматика, както и на изолирани конкретни симптоми според тяхната изразеност (1- липсва; 2 - минимална; 3 - лека; 4 - умерена; 5 - умерена към тежка; 6 - тежка и 7 - изключително тежка). Резултати под 4 се приемат като показател за достатъчна редукция на симптоматиката.

Фигура 1. Антипсихотични средства, прилагани самостоятелно или в комбинация за лечение на психози АА – атипичен антипсихотик; КН – конвенционен невролептик; ДДА – дългодействащ невролептик/АА



¹ Клиничната оценка е задължителна (психометрични скали са препоръчителни) - синдромно прецизиране, задължителна оценка на позитивни, негативни, когнитивни, афективни и дезорганизиращи синдромокомплекси

² Прилагат се при наличие на афективни и дезорганизиращи синдромокомплекси, като добавъчна стратегия

³ Клиничната оценка е задължителна. Препоръчват се психометрични скали - използват се общовъзприети и валидизирани у нас скали за оценка на клинична тежест и терапевтично повлияване CGI, PANSS, BPRS и др., като повлияването от **терапията** се оценява на **12та седмица**. Оценката на **страничните ефекти** се прави **ежеседмично**.

⁴ При съмнение за непридържане към терапията – **по всяко време от лечението**; при често рецидивиращ ход; при рисково боледуване и др.

Основни принципи на лечение на психози:

1. **Първи психотичен епизод** – придържане към препоръчителната схема за лечение. **Превключването към втора линия** се извършва при съответните правила за преминаване от един към друг антипсихотик.

2. **Пореден психотичен епизод (обостряне)** – задължително се прави оценка на: наличие на поддържащо (противорецидивно) лечение (ПЛ) и придържане към него.

2.1. При липса на ПЛ и/или адекватно придържане

- Прилага се препоръчителната схема за лечение, като се започва от **първа линия**.

или

- Провежда се цялостна клинична оценка (ход, продължителност на боледуване, симптоматен профил) и се започва от **трета линия** (±включват се дългодействащи антипсихотици - ДДА)

2.2. При наличие на ПЛ и адекватно придържане

- Започва се от **втора линия** на препоръчителната схема за лечение

3. **Хроничен ход на психозата** (наличие на резидуална симптоматика, ± афективна и/или негативна) - преминаване към **трета линия** от препоръчителната схема за лечение, като по преценка (афективна, негативна симптоматика) могат да се включат антидепресанти.

4. **Отговаря на диагностичните критерии за шизоафективно разстройство** - придържане към препоръчителната схема за лечение, като задължително се включват тимостабилизатори и/или антидепресивни и анксиолитични средства.

5. **Терапевтично резистентна шизофрения** – започва се прилагането на препоръчителната схема за лечение от **четвърта линия**.

6. **Поддържащо (противорецидивно) лечение** – провежда се продължително (от 2 години до пожизнено), като се избира средство, овладяло острото състояние и/или съответната му дългодействаща форма.

Таблица 1: Антипсихотични средства, прилагани самостоятелно или в комбинация

INN	Дневна доза (mg)/ Месечна доза за ДДА	Механизъм на действие	Най-чести странични ефекти
<u>КН</u> <i>Chlorpromazine</i> <i>Haloperidol</i> <i>Chlorprothixene</i> <i>Zuclopenthixol</i> Междинна група <i>Sulpiride</i> <i>Amisulpride</i>	25-600 ³ 1,5-20 ³ 15-200 5-20 ³ 50-600 200-1200	Предимно D2 блокери + други рецепторни взаимодействия в различна степен (M1, H1, 5-HT2C, α1)	ЕПС, акатизия, остра дистония, късни дискинезии, хиперпролактинемия, ортостатизъм, тахикардия, понякога метаболитни и кардиотоксични странични ефекти
<u>АА</u> <i>Clozapine</i> <i>Risperidone</i> <i>Olanzapine</i> <i>Quetiapine</i> <i>Ziprasidone</i> <i>Paliperidone</i> <i>Sertindole</i> <i>Asenapine</i> <i>Lurasidone</i>	12,5-600 2-6 2,5-20 ³ 25-800 40-160 ³ 3-12 4-20 5-20 37,2-148	5HT2A/D2 антагонисти с мезолимбична селективност + M1, H1, 5-HT2C, α1 антагонисти 5HT1A агонисти ⁴ в различна степен	Дозо- и време- зависими ЕПС, хиперпролактинемия ¹ , Метаболитен синдром Хипотония, ортостатизъм, кардиоваскуларни смушения
<u>РАD²</u> <i>Aripiprazole</i> <i>Cariprazine</i>	5-30 1,5-6	Парциален агонист на D ₂ и D ₃ рецепторите.	Акатизия, екстрапирамидни симптоми, гадене, констипация, инсомния или главоболие. Незначително повишаване на alanine aminotransferase (ALT).

<u>Дългодействащи антипсихотици и (ДДА)</u>		В зависимост от принадлежността към КН и АА	В зависимост от принадлежността към КН и АА
<i>Flupentixol</i>	10-40 на 1-4 седм		
<i>Fluphenazine decanoate</i>	12,5-25 на 1-4 седм		
<i>Zuclopenthixol</i> ³	200 на 1-3 седм		
<i>Risperidone</i>	25; 37,5; 50 на 2 седм		
<i>Olanzapine pamoate</i>	300 на 2-4 седм; 405 на 4 седм		
<i>Paliperidone</i>	25-150 1 път месечно ⁵ до 1 път на 3 мес		
<i>Aripiprazole</i>	300-400 на 4 седм		

КН – Първа генерация антипсихотици (конвенционални, типични антипсихотици);

АА – Втора генерация антипсихотици (атипични антипсихотици);

¹Важи за *Risperidone*, *Paliperidone*, *Olanzapine*, *Aripiprazole* (предимно акатизия)

² Парциален допаминов агонист (в някои справочници е като трета генерация антипсихотици)

³ Има както таблетарна, така и инжекционна форма на приложение за незабавно действие: *Zuclopenthixol* (форма на приложение с „междинна“ продължителност на действие) – 50-100 mg на 48-72 ч

⁴ *Clozapine*, *Ziprasidone*, *Quetiapine*, *Aripiprazole*

⁵ Първа апликация 150 mg, последвана от втора апликация на 8 ден – 100 mg, като се прилага в делтоидния мускул.

Фармако-терапевтично ръководство за лечение на депресивен епизод

Обща характеристика на депресивните епизоди

Обществото плаща висока цена не само поради голямата честота, но и поради голямата инвалидизация на болните с депресия. Според едно влиятелно проучване и съвместен доклад на Световната здравна организация и Световната банка, разстройствата на настроението (рекурентна депресия и биполарно афективно разстройство) са сред десетте глобално водещи причини за хронична болестност и инвалидизация. Общо на афективните разстройства се дължат близо 14% от общия брой „години с инвалидност” в световното население (на рекурентната депресия се дължи 10.7% от общия размер на болестността, т.е. два пъти повече от желязодефицитната анемия), а до 2020 год. Се предполага, че депресията ще стане второто заболяване, причиняващо инвалидност, непосредствено след исхемичната болест на сърцето. Анализирания данни се потвърждават от редица епидемиологични изследвания и очертават голяма загуба на икономическа продуктивност и социален капитал във всички общества. Депресията е често срещано психично разстройство, нарушаващо значимо ежедневно функциониране и качеството на живот на засегнатите индивиди поради нарушение на настроението и липса на енергия през по-голямата част от времето. При най-сериозните случаи депресията може да доведе до мисли за самонараняване и самоубийство и до тяхното реализиране.

Депресията е разпространена сред хора от всички възрастови групи и социален произход. Заболяването обикновено се проявява през третото и четвъртото десетилетие от живота, като през последните години се наблюдава увеличаване на честотата и намаляване на възрастта на изява на заболяването.

Пожизнената честота за депресия е различна в различните изследвания и се движи между 8 и 20%. Честотата на депресивното разстройство е 2-5% от общата популация във всеки даден момент. Жените боледуват 2 пъти повече от мъжете. Честотата на депресията е по-голяма сред безработни и самотно живеещи. Расови, етнически различия не влияят на честотата на афективните разстройства.

Световната здравна организация поставя депресията сред най-инвалидизиращите заболявания в света, като тежката депресия е поставена в една категория на инвалидизация с терминалния стадий на злокачествените неоплазми.

Критерии за поставяне на диагноза според МКБ-10

Основните симптоми са понижено настроение, загуба на интереси и на способността за изживяване на радост или удоволствие, както и намаление на енергията, водещо до повишена уморяемост и спад на активността. Често се наблюдава силна умора след минимално усилие. Други чести симптоми са:

- (1) нарушения в концентрацията и вниманието;
- (2) понижена самооценка и себенеувереността;
- (3) идеи за виновност и безполезност (дори при лек епизод);
- (4) равнодушно или песимистично възприемане на бъдещето;
- (5) мисли или действия за себеувреждане или самоубийство;
- (6) нарушен сън;
- (7) понижен апетит.

Пониженото настроение варира слабо от ден на ден, обикновено не се влияе от обстоятелствата, но може да показва характерни денонощни колебания. Клиничната картина е индивидуално различна, а атипичните картини са особено чести през юношеството. В някои случаи тревожността, дистресът и моторната ажитация могат да са по-изразени от потиснатостта, а промяната в настроението може да се маскира от прибавени признаци като раздразнителност, прекомерна консумация на алкохол, хистрионно поведение, изостряне на съществуващи отпреди фобийни и натрапливи симптоми или от хипохондрична самовглъбеност. За всяка от трите степени на тежест на клиничната депресия обикновено се изисква продължителност от поне две седмици, но диагнозата може да бъде обосновано поставена и по-рано, ако симптомите са необичайно тежки и с бързо развитие.

Някои от изброените по-горе симптоми могат да обособяват групата на "соматичните" симптоми и да имат особено клинично значение (МКБ-10):

- 1) загуба на интерес или удоволствие от дейности, които нормално носят удоволствие;
- 2) липса на емоционална реакция към обичайно приятни среда и събития;

- 3) събуждане сутрин два или повече часа преди обичайното време;
- 4) по-изразена потиснатост сутрин;
- 5) обективни данни за сигурна психомоторна забавеност или ажитираност (описвана от околните);
- 6) подчертана загуба на апетит;
- 7) загуба на тегло (често дефинирана като 5% или повече от телесното тегло за последния месец);
- 8) подчертана загуба на либидо.

Този соматичен синдром обикновено не се приема за наличен, ако не се установят със сигурност поне четири от горните симптоми.

Пациенти с леки депресивни епизоди често се обръщат към първичните и общи здравни служби, докато в стационарите постъпват предимно пациенти с по-тежки депресии.

Разграничаването между лека, умерена и тежка степен почива върху сложна клинична преценка на броя, типа и тежестта на наличните симптоми. Нивото на обичайната социална и трудова активност често представлява добър общ ориентир за вероятната степен на тежест на епизода, но индивидуалните, социални и културни влияния, които нарушават линейната зависимост между тежестта на симптомите и социалното функциониране са чести и силни и това прави неподходящо включването на социалното функциониране сред основните критерии за тежест.

При леката степен потиснатото настроение, загубата на интереси и радост и повишената уморяемост обикновено се смятат за най-типичните депресивни симптоми: *поне два от* тези три симптома плюс поне два от другите симптоми, изброени по-горе, трябва обикновено да бъдат налице за сигурна диагноза. Никой от симптомите не трябва да бъде интензивно изразен и минималната продължителност на целия епизод до момента на оценка е около две седмици.

Лицето с лек депресивен епизод обикновено изпитва дистрес от симптомите и има известни затруднения при извършване на обичайните трудови и социални дейности, но не прекъсва напълно изпълнението на тези функции.

При умерената степен трябва да са налице поне два от трите най-типични симптоми плюс поне три (за предпочитане четири) от другите симптоми. Обикновено няколко симптома са значително изразени, но ако като цяло е налице богато разнообразие от симптоми, изискването за няколко изразени симптома не е съществено

за диагнозата. Минималната продължителност на депресивния епизод е около две седмици.

Лице с умерено тежък депресивен епизод обикновено изпитва значителни затруднения да продължи обичайната социална, трудова и домашна дейност.

При тежката степен и трите типични симптома, отбелязани при лека и умерена тежест, трябва да бъдат налице, плюс обикновено три или повече други симптоми, някои от които трябва да са тежки. Трябва да се има предвид, че ако такива важни симптоми като ажитация или забавеност са силно изразени, пациентът може да не желае или да не е в състояние да описва подробно цялостната картина на болестта си. Независимо от това, оценката за наличие на тежък епизод може да е обоснована и в такива случаи. Изисква се депресивният епизод да е продължил поне две седмици, но ако симптомите са особено тежки и с бързо развитие, може да е оправдано и поставянето на диагнозата след по-малко от две седмици.

По време на тежък депресивен епизод е много малко вероятно болният да бъде в състояние да продължи социалната си, трудова и домакинска дейност, освен в съвсем частична или ограничена степен.

При тежък депресивен епизод може да са налице халюцинации или депресивен ступор. Халюцинациите обикновено обхващат теми като грях, обедняване или заплашващи бедствия, отговорността за които се поема от болния. Слуховете или обонятелните халюцинации обикновено са оскърбителни или обвинителни гласове, както и миризма на гниеща смет или мърша. Тежката психомоторна забавеност може да се задълбочи до ступор.

Остатъчна категория са персистиращи афективни разстройства, които не са достатъчно тежки или достатъчно продължителни, за да отговорят на критериите за циклотимия (F34.0) или дистимия (F34.1), но които - въпреки това - са клинично значими.

Също така тук са включени и краткотрайни рекурентни депресивни епизоди, които се наблюдават около един път месечно през последната година, като всички отделни депресивни епизоди траят по-малко от две седмици (типично два-три дни, с пълно възстановяване), но отговарят на симптоматичните критерии за лек, умерен или тежък депресивен епизод и често са свързани с висок суициден потенциал.

Диференциална диагноза

Депресивният ступор трябва да се различава от кататонна шизофрения (F20.2), от дисоциативен ступор (F44.2) и от органични форми на ступор.

Деменция, БАР, ендокринни нарушения, психоза – негативни симптоми, псотпсихотична депресия.

Критерии за оценка на ефективността на прилаганата терапия

Оценката на ефективността на терапията е клинична или чрез скали (препоръчително, но не е задължителна).

Една такава скала е Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS)

QIDS е скала за оценка на депресията. Има две версии – клинична и за пациентите. Двете версии са с по 16 въпроса, като всеки от тях се оценява с 0-3 точки, (по-високият резултат сочи по-голяма тежест на симптомите). Има 4 симптома, свързани със съня, 4 - свързани с апетита и теглото, 2 - свързани с психомоторната активност и по 1 въпрос за 6-те други домена на депресивните симптоми. Инструментът е показал висока надежност и валидност и двете версии са чувствителни към ефективността от лечението. Клиничната версия се попълва за около 5-7 минути. Попълвяният от пациента въпросник е лесен за изпълнение и може да се попълва, докато се чака преглед от клинициста.

Резултатите на QIDS16 са както следва Няма повлияване от терапията (QIDS16 > 9) Частично повлияване (QIDS16 = 6-8)

Пълно повлияване/ремисия (QIDS16 < 5).

Лекарствена терапия (табл.2 и фиг.2)

Принципи:

1. Монотерапия с антидепресивни средства (**лека, умерена или тежка депресия без психотични симптоми**):
 - Оценка на странични ефекти – **ежеседмично** (до няколко пъти седмично в началото на лечението).
 - Първоначална оценка на терапевтична ефективност – **3-4 седмици** и оптимизиране на дозовия режим, ако се налага.
 - Оценка на същинска терапевтична ефективност – **6-8 сед.**
 - При пациенти с **психотична депресия*** е уместно започване на комбинирано лечение между първа линия антидепресанти и втора линия

средства – антипсихотици **и/или** комбинирано лечение между два различни класа антидепресанти и атипичен антипсихотик.

2. При липса на повлияване от терапията¹ и/или частично повлияване²:

- Оценка на поставената диагноза и/или ново подлагане на диференциална диагноза;
- Оценка на психична и/или соматична коморбидност;
- Смяна на монотерапията с антидепресант от друг клас.

или

- Използване на добавъчни и/или комбинирани стратегии – комбинация между два различни класа антидепресанти; комбинация между антидепресант и антипсихотик; добавяне на литий **или** тироидни хормони **или** витамини **или** омега-мастни киселини **или** други тимостабилизатори;
- Прилагане на ЕКТ.

3. Поддържащо и противорецидивно лечение – поне **6-12 мес.** Необходимо е за постигане на пълна клинична ремисия³ и пълноценно възстановяване⁴

** Виж приложения алгоритъм за лечение*

¹Повлияване (терапевтичен отговор): **спад с $\geq 50\%$** на симптомите (намаляване на първоначалната глобална психометрична оценка на депресивната симптоматика, оценена с психометрични скали);

²Частично повлияване (частичен терапевтичен отговор): **спад $< 50\%$** на първоначалната глобална клинична оценка;

³Клинична ремисия – отсъствие на клинично изразени депресивни симптоми;

⁴Пълноценно възстановяване – клинична ремисия и възстановено социално функциониране за срок от поне 2 години

Таблица 2: Антидепресивни средства, прилагани самостоятелно или в комбинация.

INN	Дневна доза (mg)	Механизъм на действие	Най-чести странични ефекти
Първа линия SSRI <i>Fluoxetine</i> <i>Fluvoxamine</i> <i>Paroxetine</i> <i>Sertraline</i> <i>Citalopram</i> <i>Escitalopram</i> SNRI <i>Venlafaxine</i> <i>Milnacipran</i> NRI <i>Reboxetine</i> SARI <i>Trazodon</i> <i>Trazodon XR</i> NaSSA <i>Mirtazapine</i>	20-60 100-300 20-60 50-200 20-40 10-20 75-300 50-100 (2X) 4-10 150-600 150-375 15-60	Блокират обратният захват на серотонин и имат незначителни рецепторни взаимодействия. Блокират обратния захват на серотонин и норадреналин в различно съотношение. Блокират обратния захват на норадреналин , индиректно повишава допамин. Блокират по-слабо обратния захват на серотонин и 5-HT_{2A} блокери. Норадренергичен, специфичен серотонииергичен антагонист.	1.Гастро-интестинални 2.Сексуални 3.ЦНС – главоболие, тремор, ажитация 4.Хипонатриемия Подобни на SSRI Инсомния, ажитация, тревожност, ретенция на урина Сухота в устата, замайване, седация, главоболие, синкопи Повишен апетит, повишено тегло, седиране
Втора линия Други антидепресанти <i>Tianeptine</i> <i>Agomelatine</i> Циклични антидепресанти <i>Amitriptyline</i> <i>Clomipramine</i> <i>Maprothyline</i> MAO-I <i>Moclobemide</i> Антипсихотици* <i>Flupentixol</i> <i>Quetiapine</i> <i>Olanzapine</i>	12,5 (3X) 25-50 25-300 50-250 50-225 150-600 0,5-2 50-300 5-10	Глутаматергичен модулатор M1,2 агонист, 5HT _{2C} антагонист. Блокери на обратния захват на серотонин и норадреналин + взаимодействия с различни рецепторни класове. Обратим инхибитор на MAO-A. Допаминови агонисти в ниски дози. Серотонин-допамин антагонист. Серотонин-допамин антагонист.	Рядко седиране Уморяемост, тревожност, покачване на чернодробните ензими Седиране, СС-нарушения, антихолинергични ефекти Инсомния, тревожност, рядко хипертензия ЕПС, хиперпролактинемия Хипотония, седиране, метаболитни смущения Инсомния, акатизия Метаболитен синдром
Други Литий** Антиконвулсанти** <i>Lamotrigine</i> <i>Valproic acid</i> <i>Carbamazepine</i>	300-1200 25-200 300-1500 400-1000	Комплексен механизъм, вкл.повлиява генната експресия, невропротекторен ефект. Антикиндлиращи свойства, волтаж зависими блокери на Na канали. Инхибира освобождаването на глутамат и аспартат. Повишава нивото на ГАМК в мозъка, невропротектор. Блокер на Na канали.	Тремор, хиперплазия на щитовидната жлеза, полиурия Алергични реакции Надаване на тегло, косопад Нарушена координация, агранулоцитоза

Витамины Гр. В, Д и фолати Тиреоидни хормони Т3, Т4 Други агенти Омега мастни киселини			
---	--	--	--

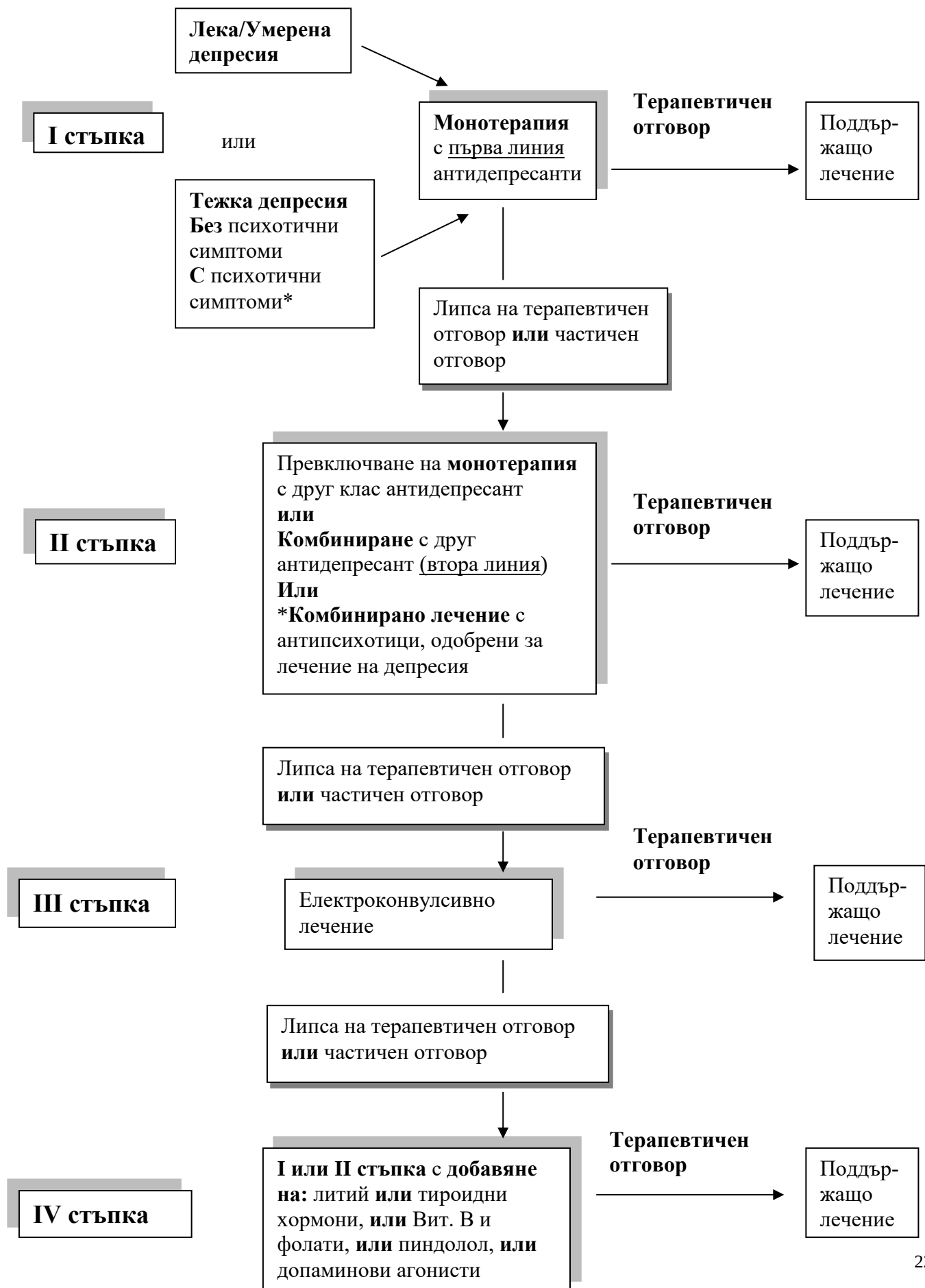
*Прилагат се само като дабавъчна стратегия към антидепресанти

**Дозирането е съобразено с плазмените нива

¹ Може да се прилага и като *Flupentixol* 20-40 mg/3-4 седмици

² Литиеви соли са с изтекъл срок на регистрация за България, въпреки че са включени в международните стандарти за лечение на психични разстройства

Фиг.2. Психофармакологични средства, прилагани самостоятелно или в комбинация за лечение на депресивен епизод.



Фармако-терапевтично ръководство за лечение на биполярна депресия

Обща характеристика на биполярна депресия

Биполярното разстройство принадлежи към голямата група разстройства на настроението. Съществува представа за „биполярен спектър“, която отразява разнообразието от клинични изяви на тази болест, но като че ли общоприето е разделянето на подтипове БАР I тип (с разгърнати депресивни и манийни епизоди) и БАР II тип (с разгърнати депресивни, но само с хипоманийни епизоди). В общата популация болестността от БАР I тип се оценява приблизително на 0,5 - 2,4% (Wilkins K., et al, 2004), а болестността от БАР II тип - на 2 - 10% (Judd L, Akiskal H. 2003). Все пак определянето на истинската болестност от БАР е възпрепятствано от несистематичното изследване на пациентите, въпреки съществуващите надеждни диагностични скриниращи инструменти. Болестността при мъже и жени е сходна. Средната възраст при изявата на БАР I е между 17 и 21 г. При БАР II началото може да е и в по-късна възраст. Почти половината от пациентите с БАР са коморбидни с тревожни разстройства и злоупотреба с ПАВ.

Заболяването е тежко, разнообразно по прояви и протичане, но започва рано и е пожизнено. Това рязко влошава възможностите за образование, кариера и социално развитие, води до нарушено психосоциално функциониране, значително използване на здравни ресурси, инвалидизация, повишена нужда от социално подпомагане и цялостно отрицателно въздействие върху качеството на живот. 30-50% от пациентите с БАР правят поне един суициден опит през живота си, до 17 - 19% се самоубиват. С други думи, при БАР е налице 15 - 20 пъти по-висок пожизнен риск от суицид в сравнение с общата популация.

Провеждането на редовно лечение значително подобрява кратко - и дългосрочната прогноза.

Биполярна депресия

Въпреки, че диагнозата на биполярното разстройство се основава на наличието на мания/хипомания, депресивните епизоди са по-чести. Нещо повече, в хода на протичането пациентите с това заболяване преживяват три пъти по-често клинично или субклинично проявени депресивни, отколкото манийни симптоми.

Биполярната депресия хронифицира при 20 % от пациентите и уврежда дълготрайно трудоспособността и качеството на живота повече от всяка друга изява на заболяването. Дори и субклинично проявените депресивни симптоми се асоциират с нарушения във функционирането ѝ, най-общо, се оказват по-трудни за терапевтично повлияване отколкото манийните и хипоманийните.

Лечение на острата фаза на биполярна депресия

Стъпка 1.

Оценка на риска от суицидно и агресивно или автоагресивно поведение, способността за съдействие на терапевтичния план, психосоциалната мрежа за поддръжка и способността за самостоятелно функциониране. Въз основа на тази оценка трябва да се вземе решение дали пациентът се нуждае от хоспитализация или може да бъде включен в сигурен терапевтичен план в амбулаторни условия.

Стъпка 2.

Започване на фармакотерапия или оптимизиране на терапията, която пациентът приема до момента, както и проверка на нивото на съдействие.

При планиране на подхода към острия стадий на биполярна депресия трябва да се вземе решение за монотерапия или комбинация от лекарствени продукти, който се основава върху оценката на тежестта, предходния и настоящия прием на лекарствени продукти, както и факторите от страна на пациента, които могат да повлияят на прогнозата за сигурността.

По-долу в таблицата, основаваща се на резултатите от проведени клинични проучвания, са представени различните лекарствени продукти, използвани при лечение на биполярна депресия.

Критерии за нива на достоверност (табл.3 и 4)

Ниво 1 - Мета-анализи или потвърдени в двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания

Ниво 2 - Поне едно двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, сравнено с плацебо или друго активно лечение

Ниво 3 - Проспективни, неконтролирани проучвания с 10 или повече участника

Ниво 4 - Единични сведения или мнения на експерти

Препоръки за лечение на острата фаза на биполярна депресия

По CANMAT 1997, 2007

Първа линия: наличие на доказателства от първо или второ ниво на достоверност, подкрепено клинично по отношение на ефективност и сигурност.

Втора линия: наличие на доказателства от трето или по-ниско ниво на достоверност, подкрепено клинично по отношение на ефективност и сигурност.

Трета линия: наличие на доказателства от четвърто ниво и подкрепено клинично по отношение на ефективност и сигурност.

Не се препоръчва наличие на доказателства от първо или второ ниво за липса на ефективност.

Табл.3. Ниво на достоверност за монотерапия в острия стадий на биполарна депресия

	Литий (Li)	1
Антиконвулсанти	<i>Valproic acid (VALP)</i>	1
	<i>Valproate</i>	
	<i>Carbamazepine</i>	3
	<i>Lamotrigine</i>	2
Атипични антипсихотици	<i>Olanzapine</i>	2
	<i>Risperidone</i>	3
	<i>Quetiapine</i>	1
	<i>Ziprasidone</i>	Няма данни
	<i>Aripiprazole</i>	Няма достатъчно данни
	<i>Clozapine</i>	3
Други	ЕКТ	3 (но с множество позитивни резултати)

Табл.4. Ниво на достоверност при комбинирана терапия в острия стадий на биполарна депресия

Li+Валпроатен агент+ <i>Risperidone</i>	2
Li+ <i>Lamotrigine</i>	3
Li + <i>Carbamazepine</i>	3
Li+VALP+SSRI	2
Li+ TCA	2
Li/VALP + <i>Bupropion</i>	2
Li+ MAOI	2
<i>Olanzapine</i> +SSRI	2
<i>Risperidone/Quetiapine</i> +SSRI	3
VALP+ <i>Lamotrigine</i>	3
Li/VALP+ <i>Venlafaxine</i>	2
Добавяне на омега-3 МК	2

Табл.5. Обобщени препоръки за лечение на острия стадий на биполярна депресия при БАР I тип

Първи избор	Li, Quetiapine Lamotrigine, Li/VALP+SSRI Olanzapine+SSRI Li+VALP Li/VALP+Bupropione
Втори избор	Quetiapine+SSRI
Трети избор	Carbamazepine, Olanzapine VALP Li+Carbamazepine (ПОДЧЕРТАНО УВЕЛИЧАВАНЕ НА РИСКА ЗА ТОКСИЧНОСТ) Li/VALP+Venlafaxine Li+MAOI (ПОДЧЕРТАНО УВЕЛИЧАВАНЕ НА РИСКА ЗА ТОКСИЧНОСТ) EKT Li/VALP+TAD

В много от съществуващите до момента препоръки за лечение на биполярна депресия изборът на лекарствени продукти, включени във всяка от четирите линии, е различен. Това вероятно се дължи на хетерогенната природа на заболяването, както и на засега непълноценното контролиране на биполярната депресия (табл.5 и 6).

Обобщени, единодушно препоръчваните лекарствени продукти за остро лечение на депресия при БАР са:

Табл.6. Лекарствени продукти за остро лечение на биполярна депресия

Първи избор	<i>Lithium, Quetiapine</i>
Втори избор	<i>Valproate, Olanzapine,</i>
Трети избор	<i>Lamotrigine</i>
Четвърти избор	Антидепресант+антипсихотик+стабилизатор на настроението

Табл.7а . Странични и нежелани ефекти на атипичните антипсихотици

	Напъгляване	Глюкоза-липиди	Сърдечно-съдови	Пролактин	ЕПС	седация
<i>Quetiapine</i> 150-800 mg	++	++	-	0	0	++
<i>Risperidone</i> 2-6 mg	+	+	-	++	++	+
<i>Olanzapine</i> 5-30 mg	+++	+++	-	+	+	++
<i>Ziprasidone</i> 40-160 mg	0	0	Удължаване на QT- интервала в	0	+	0
<i>Aripiprazole</i> 10-30 mg	0	0	-	0	+	0

Табл.76. Нежелани ефекти на литий и антиконвулсанти

Литий	Гастроинтестинални Напълняване Тремор Полиурия/полидипсия Хипотиреоидизъм Акне Летаргия Когнитивни нарушения
<i>Valproate</i>	Гастроинтестинални Напълняване Тремор Косопад Чернодробни нарушения Тромбоцитопения Поликистоза на яйниците
<i>Lamotrigine</i>	Гастроинтестинални Обрив
<i>Carbamazepine</i>	Гастроинтестинални Обрив Чернодробни Левкопения Хипонатриемия

Табл.8. Лечение на остра депресия при БАР II тип

Първи избор	Недостатъчно данни
Втори избор	<i>Li, Quetiapine</i> <i>Lamotrigine, Li+ VALP</i> Li/VALP+антидепресанти Атипични антипсихотици+антидепресанти
Трети избор	Превключване към алтернативен антидепресант

Психосоциални интервенции

Психосоциалните терапевтични подходи могат да подобрят съдействието на пациента към лекарствена терапия, да се идентифицират продромите на релапса, да понижат остатъчните симптоми и да подпомогнат пациентите в тяхното цялостно функционално възстановяване.

ОБУЧЕНИЕ

Целта на обучението, независимо индивидуално или в група цели поддържането на здравословни навици и ритъм на живот, ранното разкриване на признаци и продроми и съдействие към лечението.

КПТ - контролирани проучвания са показали снижаване на рекурентността, флукуациите на афекта и подобряване на социалното функциониране и съдействието към терапевтичния план.

Семейна терапия - одобрява функционирането, броя на хоспитализациите и съдействието към терапията.

Фармако-терапевтично ръководство за лечение на маниен епизод

Обща характеристика на манийните епизоди (афективни състояния с повишаване на афекта и активността)

Кратки общи и епидемиологични данни

Това са разстройства, характеризиращи се с епизоди, при които налице трайно болестно повишаване на настроението и увеличена енергия и активност.

Манийните епизоди обикновено започват внезапно и продължават от две седмици до 4-5 месеца (средно около 4 месеца). Епизодите често се развиват след стресови житейски събития или други психични травми, но наличието или отсъствието на стрес не е съществено за диагнозата. Първият епизод може да настъпи във всяка възраст - от детството до старостта. Честотата на епизодите и характеристиките на ремисиите и рецидивите са много променливи, макар ремисиите да са с тенденция да се скъсяват с течение на времето.

Критерии за поставяне на диагноза според МКБ-10

Хипоманията е по-лека степен на манията. При това състояние разстройствата на настроението и поведението са твърде трайни и изразени, за да могат да бъдат включени в циклотимия, но не се придружават от халюцинации или налудности. Налице е персистиращо леко повишение на настроението (поне няколко дни наред), усещане за повишена енергия, увеличена активност и обикновено, подчертано усещане за благополучие и за физическа и психична ефективност. Често са налице повишена общителност, приказливост, прекомерна фамилиарност, повишена сексуална енергия и намалена нужда от сън, но не до степен, която води до сериозно разстройство на работоспособността или до социални санкции. Раздразнителност, високомерие и грубиянство могат да заместят по-обичайната еуфорична общителност. Може да има нарушения на концентрацията и вниманието, които разстройват способността за залавяне с работа или за релаксация и развлечения, но това обикновено не пречи на проявата на интерес към съвсем нови начинания и дейности, или към увеличено пилене на пари.

Няколко от споменатите по-горе признаци, съответни на повишено или променено настроение и нараснала активност, трябва да бъдат налице поне за няколко дни поред. С диагнозата хипомания са съвместими значителни нарушения на

работоспособността или на социалното поведение, но ако те са тежки или всеобхватни, следва да се диагностицира мания.

Мания се диагностицира, когато настроението е трайно повишено, несъразмерно на обстоятелствата и може да варира от безгрижна веселост до почти неконтролируема възбуда. Приповдигнатостта се придружава от повишена енергия, водеща до свръхактивност, речев напор и намалена нужда от сън. Привичните за конкретната култура социални задръжки са загубени, вниманието не може да се поддържа и често е налице подчертана отвлекаемост. Себеоценката е повишена и свободно се изказват мегаломанни или свръхоптимистични идеи.

Могат да се наблюдават възприятни нарушения - преценяване на цветовете като особено ярки и красиви, прекомерна ангажираност с фини детайли на повърхности или материи и субективен хиперакузис. Пациентът може да се захване с екстравагантни или нереални проекти, да харчи безразборно пари или да стане агресивен, влюбчив или неуместно закачлив при неподходящи обстоятелства. При някои манийни епизоди настроението е раздразнително и мнително, а не приповдигнато. Първият пристъп е най-често между 15 и 30 години, но може да настъпи във всяка възраст между късното детство и седмото или осмо десетилетие. Тук епизодът трябва да продължи поне една седмица, да бъде достатъчно тежък, за да наруши почти напълно обичайната работоспособност и социалните дейности; промяната на настроението трябва да се придружава от нарастнала енергия и от няколко от споменатите по-горе симптоми (особено речев напор, намалена нужда от сън, мегаломания и прекомерен оптимизъм).

Повишената себеоценка и идеите за величие могат да прераснат в грандиозни налудности, а раздразнителността и подозрителността могат да прераснат в налудности за преследване. При тежки случаи мегаломанните или религиозни налудности за самоличността или ролята на болния могат да бъдат подчертани, а летежът на мислите и речевият напор могат да направят речта му неразбираема. Тежката и продължителна физическа активност и възбуда могат да доведат до агресия или буйство, а пренебрегването на храненето, приемането на течности и личната хигиена могат да доведат до опасни състояния на дехидратация и занемареност.

Въпреки че най-типичната форма на биполярното разстройство е редуване на манийни и депресивни епизоди, разделени от периоди на нормално настроение,

нерядко депресивното настроение може да бъде съпроводено в продължение на дни или седмици от свръхактивност и речев напор, или пък повишеното настроение и мегаломанните изживявания да се съпровождат от ажитираност и от загуба на енергия и либидо. Депресивните симптоми и тези на манията и хипоманията могат и да се редуват бързо - от ден на ден или дори от час на час. Диагноза смесено афективно разстройство се поставя, ако и двата вида симптоми са подчертани през по-голямата част от сегашния епизод на заболяването и ако този епизод е с продължителност най-малко две седмици.

Диференциална диагноза

При диференциалната диагноза един от най-честите проблеми е разграничаването от шизофрения, особено ако са пропуснати етапите на развитието през хипомания и пациентът се вижда на върха на болестта, когато богати налудности, неразбираема реч и бурна възбуда могат да прикрият основното нарушение на афекта.

Пациенти с други медицински състояния като хипертиреоидизъм и анорексия нервоза, "ажитирана депресия", пациенти с тежки натрапливи ритуали през част от нощта също могат да бъдат хиперактивни в довършване на своите домашни ритуали на почистване.

Лекарствена терапия (табл. 9 и 10; фиг.3)

Първа линия – стабилизатори на настроението ± конвенционални невролептици, атипични антипсихотици.

Комбинирана терапия и включване на бензодиазепини

Допълнително лечение на заболяването – антипаркинсонови лекарствени продукти и др.

В случаите, когато стандартната терапия не води до достатъчно подобрение или се цели повлияване на специфичен, по-тежко изразен или по-слабо повлиян симптом (напр. безсъние, възбуда, налудности, ажитация), се използват комбинации от лекарствени продукти или допълнителни лекарствени продукти за подсилване на терапията. Такива лекарствени продукти, например, са бензодиазепини за ажитация и инсомния.

Лекарствени продукти, които са важни за ограничена група пациенти, неподдаващи се на стандартна терапия и условия за предписването им

При резистентните случаи се използват и други методи на терапия, например:

ЕКТ. При пациентите, при които се налага провеждане на ЕКТ е необходимо прилагане на миорелаксанти и анестетици, в съответствие със стандартните изисквания на процедурата.

Препоръчителна психометрична оценка (не е задължителна). Критерии за оценка на ефективността на прилаганата терапия

За оценка на ефективността на прилаганата терапия се препоръчва да се използва скалата за оценка на мания на Young (YMRS) (Young RC et al., 1978). Скалата се състои в 11 въпроса и е приета за златен стандарт при оценката на мания. Използва се както за оценка на манииното състояние, така и за оценка на повлияването от терапията. Скалата не оценява депресивни симптоми и е уместно да се използва и използването ѝ с друга скала (напр QIDS16 предложена за оценка на депресивните състояния). Четири от въпросите получават оценка 0-8 точки, останалите – 0-4 точки, като са приемливи и междинни резултати (например 0,5). Като повлияване от терапията обичайно се приема редукция на първоначалния резултат с 30%, а за ремисия - редукция с над 50% или цифров резултат под 12 точки. Скалата се прилага за 10-20 минути.

Табл. 9. Антипсихотични средства, прилагани самостоятелно или в комбинация

INN	Дневна доза (mg)/ Месечна доза	Механизъм на действие	Най-чести странични ефекти
КН <i>Chlorpromazine</i> <i>Haloperidol</i> <i>Chlorprothixene</i> <i>Zuclopenthixol</i>	25-600 ³ 1,5-20 ³ 15-200 5-20 ³	Предимно D2 блокери, както и други рецепторни взаимодействия в различна степен M1, H1, 5-HT2C, α1 антагонисти	ЕПС, акатизия, остра дистония, късни дискинезии, хиперпролактинемия, ортостатизъм, тахикардия, в известна степен метабилтни и кардиотоксични странични ефекти
АА <i>Risperidone</i> <i>Olanzapine</i> <i>Quetiapine</i> <i>Ziprasidone</i> <i>Asenapine</i> <i>Aripiprazole</i> ²	2-6 2,5-20 ³ 25-800 40-160 ³ 5-20 5-30 ³	5HT2A/D2 антагонисти с мезолимбична селективност, в различна степен M1, H1, 5-HT2C, α1 антагонисти 5HT1A агонисти ⁴	Дозо- и време-зависими ЕПС, хиперпролактинемия ¹ , Метаболитен синдром Хипотония, ортостатизъм, кардиоваскуларни смущения

<u>Дълго действащи антипсихотици (ДДА)</u> <i>Zuclopenthixol acetate</i>	50-150 на 2-3 дни	В зависимост от принадлежността към КН	В зависимост от принадлежността към КН
--	----------------------	--	--

КН – Първа генерация антипсихотици (конвенционални, типични антипсихотици);

АА – Втора генерация антипсихотици (атипични антипсихотици);

¹ Важи за Risperidone, Paliperidone, Olanzapine, Aripiprazole (предимно акатизия)

² Парциален допаминов агонист (в някои справочници е като трета генерация антипсихотици)

³ Имат както таблетарна, така и инжекционна форма на приложение за незабавно действие; *Zuclopenthixol acuphase* (междина форма на приложение) – 50-150 mg на 48-72 ч

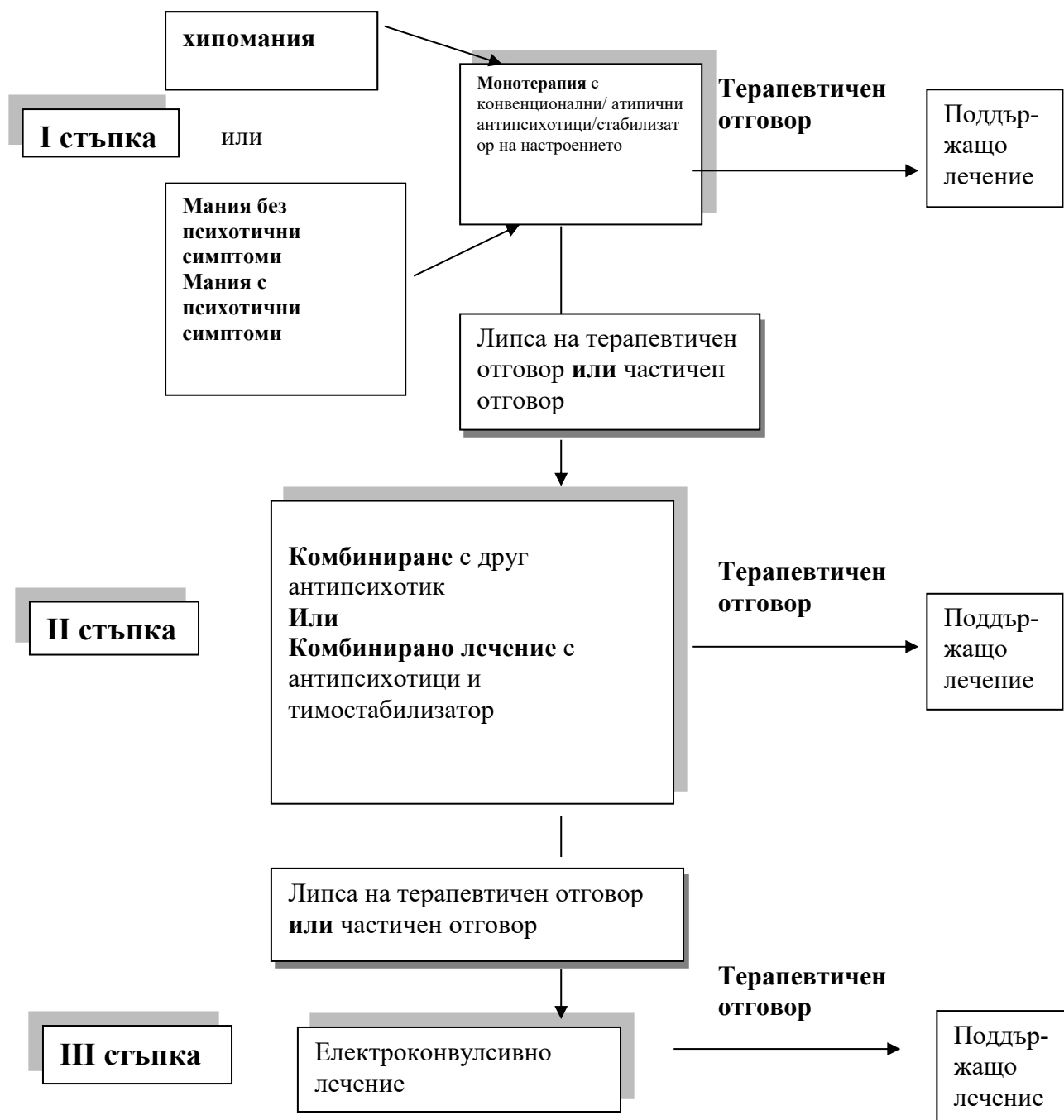
⁴ Ziprasidone, Quetiapine, Aripiprazole

Табл. 10. Допълнителни лекарства

Вид лекарства	Дневна доза
Стабилизатори на настроението	
Литиеви соли ¹	300-1200 mg
<i>Carbamazepine</i>	400-1000 mg
Соли на валпроевата киселина	300-1500 mg
<i>Lamotrigine</i>	25-200 mg
Бензодиазепини	
<i>Diazepam</i>	10-30 mg/дн
Съответстващите на дозата на <i>Diazepam</i> <i>Clonazepam, Bromazepam</i>	

¹ Литиеви соли са с изтекъл срок на регистрация за България, въпреки че са включени в международните стандарти за лечение на психични разстройства

Фиг.3 Психофармакологични средства, прилагани самостоятелно или в комбинация за лечение на маниен епизод



Фармако-терапевтично ръководство за лечение на тревожни разстройства

Кратки общи и епидемиологични данни

Тревожните разстройства са част от голямата група „невротични, свързани със стрес и соматоформни разстройства“ и от тях с най-голяма социална значимост за общата популация и що се отнася до възможностите за фармакологично лечение са паническото разстройство, генерализираното тревожно разстройство, обесивно-компулсивното разстройство, социалната фобия и посттравматичното стресово разстройство. Тревожните разстройства са сред най-честите психиатрични заболявания като моментната честота е един на пет души. Според националното представително епидемиологично изследване ЕПИБУЛ доживотната болестност на тревожните разстройства у нас възлиза на 11.4%.

ОСНОВНИ КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Фобийни тревожни разстройства

Група разстройства, при които тревожността се провокира само от или предимно от някои добре определени ситуации или обекти (външни за лицето), които не представляват опасност понастоящем. Като резултат, тези ситуации или обекти обикновено се избягват или се понасят с афект - от слабо беспокойство до ужас. Тревожността не намалява от знанието, че другите хора не смятат въпросната ситуация за опасна или застрашаваща.

Социални фобии

Те често започват в юношеството и се центрират около страх от критично отношение от страна на други хора в сравнително малки групи, водещ до избягване на социални ситуации. За разлика от повечето други фобии, социалните фобии се срещат еднакво често при мъжете и жените. Те може да са дискретни (т.е. ограничени до хранене на публични места, говорене пред публика, срещи с противоположния пол) или дифузни, включващи почти всички социални ситуации извън семейния кръг. Те могат да се проявят като оплаквания от изчервяване, треперене на ръцете, гадене или позиви за уриниране. Симптомите могат да се задълбочат до пристъпи на паника. Избягващото поведение често е много отчетливо.

Паническо разстройство

Основна характеристика са повтарящите се пристъпи на силна тревожност (паника), които не се ограничават до определена ситуация или обстоятелства, поради което са непредсказуеми. Както и при другите тревожни разстройства, основните симптоми варират по интензивност при различните пациенти, но често срещани са: внезапен пристъп на сърцебиене, болка в гърдите, чувство на задушаване,

световъртеж и чувство за нереалност (деперсонализация или дереализация). Почти неизменно се среща вторичен страх от смърт, загуба на контрол или полудяване.

¹ за подробни диагностични критерии, вж. МКБ-10

Генерализирано тревожно разстройство

Основна характеристика е тревожността, която е генерализирана и постоянна, но не е ограничена до и дори не силно преобладаваща при никакви конкретни външни обстоятелства (т.е. тя е "свободно плуваща тревожност").

Обичайни са оплакванията от чувство на нервност през цялото време, треперене, мускулно напрежение, изпотяване, замайване, сърцебиене, световъртеж и епигастирален дискомфорт. Страхове, че лицето или негов близък внезапно ще се разболее или ще му се случи нещастие, са често съпътствани от различни други безпокойства и предчувствия.

Обсесивно-компулсивно разстройство

Най-съществената характеристика на този вид разстройство са повтарящи се натрапливи мисли или действия. Натрапливите мисли са представи, образи или импулси, които нахлуват в съзнанието отново и отново в стереотипна форма. Те са почти неизменно мъчителни (защото са насилствени или неприлични, или просто защото се възприемат като безсмислени) и обикновено пациентът се опитва безуспешно да им се противопостави. Те се възприемат като собствени мисли, дори и да са нежелани и често неприятни. Натрапливите действия или ритуали са повтарящо се стереотипно поведение. Те не са удоволствени по своята същност, нито пък водят до изпълнението на полезни по същество задачи. Често пациентът ги разглежда като предпазващи го от някое обективно малко вероятно събитие, причиняващо му вреда, или с което той застрашава околните. Обикновено, макар и не винаги, това поведение се възприема от самия пациент като безсмислено или безплодно и той прави повтарящи се опити да му се противопостави.

Посттравматично стресово разстройство

Възниква като закъснял и/или протрахиран отговор към стресогенно събитие или ситуация на прекомерна заплаха (краткотрайна или по-продължителна), които са в състояние да причинят дълбок дистрес у почти всеки човек. Типичните симптоми включват епизоди на повтарящо се изживяване на

травмата под формата на внезапно оживяване на минали сцени; сънища или кошмари на фона на продължаващо чувство за "вцепененост", емоционална притъпеност, отчужденост от другите хора, липса на съзвучност спрямо заобикалящата среда, анхедония и избягване на действия и ситуации, напомнящи за травмата. Прекомерната употреба на психоактивни вещества може да бъде утежняващ фактор. Между началото на заболяването и травмата има латентен период от няколко седмици до месеци (рядко повече от 6 месеца).

Диференциална диагноза

Паническото разстройство трябва да се разграничава от фобия и депресия. В диференциалната диагноза трябва да се вземат предвид соматични заболявания, които могат да имат симптоми, наподобяващи или прикриващи панически атаки: ИБС със стенокардия, миастения, феохромоцитом, тиреотоксикоза, артериална хипертония и др. В диференциалната диагноза на генерализираното тревожно разстройство се имат предвид: депресия, фобия, паническо разстройство или обесивно-компулсивно разстройство. При социалната фобия трябва да се имат предвид агорафобия и депресия, както и паническо разстройство, ГТР, специфични фобии, первазивно разстройство в развитието, шизоидно и тревожно (отбягващо) личностово разстройство. Диференциална диагноза на ОКР може да се прави с депресивно разстройство, шизофрения, налудно разстройство, синдром на Турет, хранително разстройство или органични психични разстройства. И накрая, необходимо е да се отдиференцира независимо тревожно разстройство от разстройство, индуцирано от психоактивни вещества.

Лечение (табл.11 и 12)

Принципи:

- Може да бъде необходима продължителна лекарствена терапия с антидепресант в дози, по-високи от дозите при депресивните разстройства, т.е. близо до или на максималния дневен прием, показан за конкретния лекарствен продукт
- При комбиниране на антидепресанти помежду им или комбиниране на антидепресанти с бензодиазепини трябва да се имат предвид нежеланите лекарствени ефекти, както от антидепресивното лечение, така и от лекарствените взаимодействия, които са по-чести при комбиниране или аугментиране на антидепресанти.
- При спиране на лекарствената терапия дозите се редуцират постепенно.

- Да не се предписват бензодиазепини или антипсихотици, освен ако изрично не е показано или след внимателна клинична преценка.
- Да се оценява отговора на терапия на всяка терапевтична среща.
- Когато пациентът има едновременно тревожно разстройство и вредна употреба на алкохол или алкохолна зависимост, с предимство обикновено е лечението на алкохолното заболяване, тъй като това може да доведе до значително подобрение на тревожните или депресивните симптоми

Когато пациентът има едновременно симптоми на тревожност и на депресия:

- Оценява се дали лицето има депресивно разстройство, което е придружено от симптоми на тревожност. Ако случаят е такъв, приоритет обикновено се дава на лечението на депресивното разстройство;
- В случай на коморбидност между тревожно разстройство и депресия, обикновено приоритет има лечението на тревожното разстройство.

За пациенти, които развиват странични ефекти скоро след инициране на лечението, е необходимо да се предостави информация и да се обмисли една от следващите стратегии:

- Внимателно мониториране на симптомите (в случай че страничните ефекти са слаби и приемливи за пациента) или
- Редуциране на дозата на лекарството или
- Спиране на лекарството и според избора на пациента, преминаване на:
 - Алтернативен лекарствен продукт и/или (сп. тежестта на разстройството)
 - Адекватна психологична интервенция

Табл.11. Лечение на тревожни разстройства

Разстройство	Мониториране на лечението - продължителност и визити при добър отговор
Паническо разстройство	Оценете на седмица 2, 4, 6 и 12. Оценявайте на интервали от 8-12 седмици, в случаите когато лекарственият продукт е приеман повече от 12 седмици.
Генерализирано тревожно разстройство	Оценявайте на всеки 2-4 седмици през първите 3 месеца и впоследствие на всеки три месеца. Продължителност - минимум една година.
Социална фобия	Оценявайте пациента на всеки 2-4 седмици през първите 3 месеца от лечението и на всеки месец. Продължителност- минимум 9 месеца.

Обсесивно-компулсивно разстройство	Продължителност - минимум една година. Преразгледайте продължаването на терапията след 1 година ремисия. При продължаване на терапията повече от 1 година след ремисията, редовно преоценявайте нуждата от поддържащо лечение и съгласувайте решението си с пациента.
Посттравматично стресово разстройство	Оценете на седмица 2 и впоследствие на регулярни интервали, например веднъж на 2-4 седмици през първите 3 месеца и впоследствие на по-големи интервали когато отговорът на терапията е добър. Продължителност -

ПАНИЧЕСКО РАЗСТРОЙСТВО

В общия случай, не бива да се предписват бензодиазепини, седращи, антихистамини или антипсихотици.

ГЕНЕРАЛИЗИРАНО ТРЕВОЖНО РАЗСТРОЙСТВО

При инициране на лечението изборът трябва да се основава на предпочитанията на пациента, тъй като няма доказателства, че когнитивно-поведенческата терапия (КПТ) е по-ефективна от фармакотерапията или обратното.

СОЦИАЛНА ФОБИЯ

Не трябва да се предписват рутинно антиконвулсанти, трициклически антидепресанти, бензодиазепини или антипсихотици за лечение на социална тревожност при пълнолетни пациенти. Не се препоръчва прилагането на интервенции, базирани на концепцията за майндфулнес или подкрепяща терапия за лечение на социални фобии. За пациенти, които отказват когнитивно-поведенческа терапия и фармакотерапия, е необходимо да се обмислят краткосрочни и специфично разработени психодинамични модели на психотерапия. Има ограничени данни за тяхната клинична ефективност при по-ниско съотношение ефективност/цена, в сравнение с КПТ, групи за взаимопомощ и фармакотерапията. Да се предлага специфична и индивидуална когнитивно-поведенческа терапия. Не трябва рутинно да се предлага групов КПТ вместо индивидуална КПТ, тъй като е по-малко ефективна и по-скъпа. Важно е пациентите да бъдат съветвани и подкрепяни да се въвличат в постепенно излагане на избягваните ситуации.

ОБСЕСИВНО-КОМПУЛСИВНО РАЗСТРОЙСТВО

Когато пациентът не е в състояние или отказва да дойде или когато има някои специфични проблеми може да бъде предложено домашно лечение. Следните лекарства обикновено следва да се използват когато липсва соматична коморбидност: трициклични антидепресанти (освен кломипрамин); SNRI (включително венлафаксин); ИМАО; анксиолитици (освен с предпазливост за кратки периоди с цел лечение на ранното активизиране от SSRI). Антипсихотици като монотерапия обикновено трябва да се избягват (включително и при интензивни мисли до степен на налудности). При липса на отговор на адекватен опит със SSRI или кломипрамин, трябва да се оцени придържането към терапията и да се провери за наличие на вредно въздействие от употреба на алкохол или наркотици. Ако няма адекватен отговор на пълноценно лечение със стандартна доза на SSRI и при липса на значителни странични ефекти след 4-6 седмици да се обмисли постепенно повишаване на дозата.

ПОСТТРАВМАТИЧНО СТРЕСОВО РАЗСТРОЙСТВО

- Важно е да не се отлага интервенцията или насочването, особено при пациенти с тежки и ескалиращи симптоми през първия месец след травмиращото събитие.
- Да се предлага лекарствена терапия на пациенти с ПТСР, само когато пациентът откаже психологична интервенция или когато изрази предпочитане към фармакотерапия.

ЛЕЧЕНИЕ НА ТРЕВОЖНИ РАЗСТРОЙСТВА ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ И ПУЕРПЕРИУМ

При жена с токофобия (екстреман страх от раждане) е необходимо да ѝ се предложи възможност за обсъждане с нея на нейните страхове от здравен специалист с опит в перинаталното психично здраве.

В случай на жена с персистиращи подпорови симптоми на тревожност по време на бременността или в пуерпериума, да се обмисли група или други форми за взаимопомощ, базирани на КПТ.

В случай на жена с тревожно разстройство по време на бременността или в пуерпериума, е необходимо да ѝ се предложи нискоинтензивна психологична интервенция, например група или други форми на взаимопомощ или високоинтензивна психологична интервенция, например КПТ като средство на първи

избор в съответствие с насоките за лечение на тревожни разстройства, имайки предвид, че:

- При ПТСР се препоръчват само високоинтензивни психологични интервенции;
- При социална фобия се препоръчват само високоинтензивни психологични интервенции;
- Напредъкът трябва да се мониторира стриктно и да се предложат високоинтензивни психологични интервенции ако до две седмици симптомите не са се редуцирали.

Да не се предлагат еднократни сесии от травма-фокусирани психологични интервенции на жени с травматично раждане.

Ако жена, която приема трициклически антидепресант, SSRI или (S)NRI за тревожно разстройство забременее, да се обсъдят с нея следните опции:

- Постепенно спиране на лекарството и превключване на високоинтензивна психологична интервенция, например КПТ;
- Продължаване на лечението с лекарството, ако тя е наясно със свързаните с това рискове и с проблемите на психичното здраве в бременността и пуерпериума и: - Ако е предпочела лекарството или - Симптомите не са се редуцирали от психологични интервенции;
- Превключване, ако има ефективно лекарство за нея с по-нисък риск от странични ефекти;
- Комбинирано фармакологично и психотерапевтично лечение, напр. КПТ, ако жената разбира свързаните рискове с лекарствения продукт, проблемите на бременността и пуерпериума и ако няма никакъв или е с недостатъчен отговор на самостоятелна високоинтензивна психологична интервенция.

ОЦЕНЯВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕ НА ТРЕВОЖНИТЕ РАЗСТРОЙСТВА

За оценка и мониториране на ефекта от терапията на тревожни разстройства се прилага клинична оценка и се препоръчват и следните психометрични инструменти.

Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). Скалата на Хамилтън за оценка на тревожността се използва широко в проучвания върху генерализираното тревожно разстройство за мониториране на терапевтичния отговор и измерване на тежест и

промяна на отделни симптоми, поради което може да е удачна за приложение в клинични условия. Недостатък е, че не включва епизоди на паническа тревожност.

Panic Disorder Severity Scale (PDSS). Скалата за оценка на тежестта на паническото разстройство има предимството да е кратка, освен това се натрупват данни, че PDSS е чувствителна към промяна в хода на лечението и полезна за измерване на промяната в проучвания върху измерване на резултати при лечение на паническо разстройство, но също и за мониториране на лечението в клиничната практика.

Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS). Скалата YBOCS е създадена, за да измерва тежестта на симптомите на ОКР. Преди първото прилагане на YBOCS се попълва един списък от 64 показателя, за да предостави по-подробна оценка на специфичното съдържание на натрапливостите и налудностите на пациента. Самото полуструктурирано интервю и оценяването може да се извърши до 15 минути. Скалата YBOCS се е превърнала в стандартния инструмент за оценка на тежестта на ОКР и практически се използва във всяко клинично изпитване. Също така може да се използва и в клиничната практика а мониториране на отговора на лечение.

Табл.12. Фармакологично лечение на тревожни разстройства

INN	Индикация	Дневна доза в mg
SSRI		
<i>Citalopram</i>	ПР	20-60
<i>Escitalopram</i>	ПР, СФ, ГТР, ОКР	10-20
<i>Fluoxetine</i>	ОКР	20-80
<i>Fluvoxamine</i>	ОКР	100-300
<i>Paroxetine</i>	ОКР, ПР, ПТСР, СФ, ГТР	20-60
<i>Sertraline</i>	ОКР, ПР, ПТСР, СФ	50-200
SNRI		
<i>Venlafaxine</i>	ПР, ГТР, СФ	75-300
<i>Milnacipran</i>	Депресивно разстройство	50-100
NRI		
<i>Reboxetine</i>	Депресивно разстройство	4-12
SARI		
<i>Trazodone</i>	Депресивно разстройство	50-300
Модулатори на серотонина и норадреналина		
<i>Mirtazapine</i>	Депресивно разстройство	15-60
<i>Mianserin</i>	Депресивно разстройство	30-120
Циклични антидепресанти		
<i>Clomipramine</i>	ОКР, фобии, ПР	75-300
<i>Amitriptyline</i>	Депресивно разстройство и др.	75-300

<i>Maprotiline</i>	Депресивно р-ство, смесено тревожно-депресивно р-ство	50-250
RIMA (ИМАО)		
<i>Moclobemide</i>	СФ, депресивно разстройство	300-600
Други антидепресанти		
<i>Tianeptine</i>	Депресивно разстройство	37,5
<i>Agomelatine</i>	Депресивно разстройство	25-50
Антиконвулсанти		
<i>Pregabalin</i>	Тревожни разстройства (NICE, ЕМЕА), в България - невропатна болка, епилепсия	150-300

*ГТР - генерализирано тревожно разстройство, ПР - паническо разстройство, с или без агорафобия, СФ - социална фобия, ОКР - obsесивно-компулсивно разстройство, ПТСР - посттравматично стресово разстройство.

I Линия	Паническо р-ство Лека или умерена степен	1. Психосоциални интервенции с нисък интензитет, напр. групи за взаимопомощ или 2. КПТ (при умерена степен и след Преценка)	Терапевтичен отговор	>	Поддържащо лечение
	Паническо р-ство Умерена или тежка степен	1. КПТ или 2. Монотерапия с SSRI			
II Линия	При частичен терапевтичен отговор или при липса на отговор				
		Превключване на монотерапия с кломипрамин или имипрамин (втора линия)	Терапевтичен отговор		Поддържащо лечение
I Линия	Генерализирано тревожно р-ство без значително увредено функциониране	Психосоциални интервенции с нисък интензитет, напр. групи за взаимопомощ	Терапевтичен отговор		Поддържащо лечение
	Генерализирано тревожно р-ство със значително увредено функциониране	1. КПТ или релаксационни техники или 2. Монотерапия с SSRI (първа линия)			
II Линия	При липса или частичен отговор на SSRI	При неефективност на КПТ или релаксационни техники			
	1. Превключване на монотерапия с друг SSRI или SNRI или прегабалин (втора линия) 2. Заменяне или 3. Комбиниране с високоинтензивна психотерапия	Инициране на монотерапия със SSRI	Терапевтичен отговор		Поддържащо лечение
I Линия	Алгоритъм за терапевтично поведение при социална фобия				
	специфична и индивидуална когнитивно- поведенческа терапия		Терапевтичен отговор		Поддържащо лечение

При неефективност на психотерапията

II Линия	Комбиниране с есциталопрам или сертралин (първа линия лекарства)	Терапевтичен отговор	Поддържащо лечение
----------	--	----------------------	--------------------

При липса или частичен отговор

III Линия	Превключване на друг SSRI (препоръчително флувоксамин или пароксетин) или SNRI (препоръчително венлафаксин) - втора линия лекарства	При липса или частичен отговор	Превключване на ИМАО и/или КПТ	Терапевтичен отговор	Поддържащо лечение
-----------	---	--------------------------------	--------------------------------	----------------------	--------------------

Алгоритъм за терапевтично поведение при ПТСР

I Линия	Травма-фокусирана КПТ или EMDR или монотерапия с миртазапин или амитриптилин (лекарства от първа линия)	Терапевтичен отговор	Поддържащо лечение
---------	---	----------------------	--------------------

При липса или частичен отговор

II Линия	Превключване на монотерапия с антидепресант от друг клас или аугментация с оланзапин	Терапевтичен отговор	Поддържащо лечение
----------	--	----------------------	--------------------

I Линия	Обсесивно- компулсивно р-ство лека степен	индивидуална и специфична КПТ или групов КПТ	Терапевтичен отговор	Поддържащо лечение
---------	---	--	----------------------	--------------------

Обсесивно- компулсивно р-ство умерена или тежка степен	КПТ или антидепресант при умерена тежест; КПТ, комбинирана с антидепресант при тежка степен: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, кломипрамин (първа линия)
--	--

При липса или частичен отговор

II Линия	Превключване на монотерапия с SNRI или аугментиране с антипсихотици	Терапевтичен отговор	Поддържащо лечение
----------	---	----------------------	--------------------

Фармако-терапевтично ръководство за лечение на психични и поведенчески разстройства вследствие употреба на психоактивни вещества

Обща характеристика на психични и поведенчески разстройства вследствие потреба на психоактивни вещества

Злоупотребата с алкохол обуславя 9.2% от общото бреме на болестите в развитите страни. Вредната и рисковата консумация на алкохол е крайната причина за 7.4% от всички случаи на смърт и болести в ЕС. Младите хора в ЕС са особено изложени на риск, тъй като над 10% от женската смъртност и около 25% от мъжката смъртност във възрастовата група 15-29 години е свързана с рискова консумация на алкохол. Последни данни показват, че в света 0,4% от общата смъртност (0,6% за мъжете и 0,2% за жените) се дължи на употребата на незаконни наркотици, а когато прибавим бремето на проблемната употреба върху здравето (показателят „дни без здраве“), числото се увеличава на около 1%. Разстройствата, свързани с употреба на психоактивни вещества (ПАВ) водят до щети, равняващи се на 5% от световния брутен икономически продукт.

Психоактивните вещества, които са включени в приетите психиатрични класификации са: алкохол, опиоиди, канабиноиди, седативи или хипнотици, кокаин, други стимуланти (вкл. кофеин), халюциногени, тютюн, летливи субстанции и други, неуточнени.

Основни синдроми

Това са: острата интоксикация (вкл. патологичната алкохолна интоксикация), вредната употреба, синдромът на зависимост (с или без физически симптоми), синдромът на отнемане или абстиненцията, абстинентно състояние с делир, психотично растройство, амнестичен синдром, късно или остатъчно психотично разстройство. От изброените най-голямо клинично и социално значение имат синдромът на вредна употреба и синдромът на зависимост.

Синдром на вредна употреба

Това е повтарящ се модел на употреба на ПАВ, който води до реални вредни последствия за соматичното или психичното здраве или социални проблеми.

Синдром на зависимост – диагностични критерии:

1. Силно желание или чувство на вътрешна принуда да се приема веществото;

2. Нарушена способност за контрол върху приема на веществото по отношение на началото, края или нивото на употреба;
3. Физиологично състояние на абстиненция;
4. Повишен толеранс;
5. Прогресивно отпадане на алтернативни удоволствия или интереси за сметка на употребата на веществото. Все повече време се отделя за употреба и възстановяване от употребата;
6. Продължаване употребата на веществото, въпреки очевидните и за индивида вредни последици.

Сигурна диагноза за зависимост от вещество може да бъде поставена, само ако 3 или повече от посочените диагностични критерии са били налице заедно минимум за 1 месец, а когато са с по-кратка продължителност – по някое време през последните минимум 12 месеца.

Лечение

Основните дейности и обичайната последователност на терапевтичните мерки могат да бъдат обобщени по следния начин:

1. Детоксификация (лечение на абстинентния синдром), когато е необходимо;
2. Мотивиране за лечение с цел въздържание или намаляване на употребата и промяна;
3. Превенция на рецидив;
4. Лечение на щетите или усложненията, причинени от веществото.

Детоксификацията и превенцията на рецидив са тези области от лечебни дейности, които са свързани с прилагане на психиатрична фармакотерапия и в които водещ или равнопоставен член на терапевтичния екип е психиатър.

Принципи на избор на терапевтичен сетинг

Следните фактори имат основно значение при избора на терапевтичен сетинг при пациенти със зависимости: тежест на зависимостта и/или абстинентното състояние, соматични състояния и заболявания, коморбидност с психиатрично разстройство, придържане към лечението, риск от рецидив, наличие или липса на подкрепяща среда.

ДЕТОКСИФИКАЦИЯ

- Трябва да бъде извършена в болнични условия според това дали има данни за прекаран епи-припадък (особено абстинентен), прекаран в миналото делир, значителна употреба в дните преди спиране или силно редуциране на употребата, невъзможност за ограничаване и контролиране на употребата в амбулаторни условия, ниска мотивация или критичност на пациента, суициден риск, психиатрични/поведенчески състояния или усложнения.
- Антипсихотици не се препоръчват за неусложнената абстиненция, поради снижени епилептичен праг на пациентите, особено при лечение на алкохолна абстиненция.
- Когато са налице разстройства на съня (най-изразени в първите 1-4 седмици от прекратяване на злоупотребата), които съществено нарушават функционирането на индивида, се препоръчват кратковременни курсове на лечение със съвременни бензодиазепинови и небензодиазепинови сънотворни (мидазолам, золпидем и др.) с внимание към опасността за развиване на зависимост към препаратите.

Детоксификация при алкохолна абстиненция

- *Бензодиазепините са средство на избор* и в частност у нас – диазепам. Препоръчително е пероралното им прилагане. В първите два-три дни дозите са най-високи, разпределят се в 4-5 приема дневно – обикновено 60-100 mg диазепам р.о. дневно, но в някои случаи до 120 mg. Следващите дни дозата се редуцира с приблизително една четвърт на ден. Обикновено 7 дни са достатъчни за приключване на детоксификацията. Препоръчително е схемата на терапия да се определя от тежестта на абстиненцията, което се извършва чрез клинична оценка. Препоръчва се прилагане на оценъчни инструменти, като **златният стандарт** е скалата CIWA-Ar.
- Аугментираща терапия или алтернатива на бензодиазепините (**втора линия**), са антиконвулсантите *карбамазепин* в дози до 1200 mg и *валпроатите* до 1500 mg дневно.
- Допълнителни лекарства при изразена симпатиковска активация са *клонидин* в дози до 0,45 mg и *пропранолол* до 80 mg дневно. Няма доказателства, че тези вещества притежават същите терапевтични свойства като бензодиазепините, така че е добре да бъдат използвани само в комбинация с последните. Съществена допълнителна част от детоксификацията е витаминозната терапия с *тиамин* поне 80 mg дневно (с цел профилактика на енцефалопатия на Вернике), витамини B₆, B₁₂, C и E и ноотропици

като *пираретам* за подпомагане на мозъчното кръвообращение и трофика и за профилактика на делир.

За детоксификация при **комбинирана зависимост** между алкохол и бензодиазепини трябва да се увеличи дозата на бензодиазепина според дневното ниво на употреба на седативи. Препоръчва се използването на един-единствен бензодиазепинов препарат. Хоспитализациите при такива детоксификации би следвало да са с 2-3 седмици по-дълги, в зависимост от тежестта на бензодиазепиновата зависимост, а когато детоксификациите се извършват в извънболнични условия – по-дълги от 3 седмици според симптоматиката.

Лечение на делириум тременс

Обслужването му изисква внимателно наблюдение и оценка, коригиране на водно-електролитните изменения. От основно значение е адекватното медициране с бензодиазепини и с допълнително – прилагането на витамин В₁ и другите горепосочени витамини, вливания на водно солеви разтвори. Лекарствата се дават в достатъчни дози и достатъчно често, например веднъж на час, за да държат пациента спокоен или леко седиран. Препоръчва се употреба на антипсихотици едва след неуспешен или незадоволителен опит с бензодиазепини, а също и когато се налага, напр. при изразена възбуда и рисково поведение като *халоперидол* е средство на първи избор. Например след 2 часа от началото на терапията и приложение на 40 mg диазепам общо може да се аплицира халоперидол 5 mg i.m. При липса на ефект дозата се повтаря след един час.

Лечение на алкохолни абстинентни епилептични припадъци

Препоръчва се апликация на лоразепам или диазепам, както и ревизия на схемата за детоксификация. Към терапията може да се добавят валпроати или карбамазепин. Употребата на фенobarбитал е нежелателна, тъй като припадъците в огромния процент са неусложнени, бързопреходни и в този смисъл – леки.

Детоксификация при опиоидна абстиненция

Основна лекарствена стратегия е прилагането на комбинация от транквилизатори, антиепилептични препарати, клонидин, витамини, ноотропи и симптоматични средства, например за противодействие на ажитация, гадене, безсъние, болка и/или диария. Алтернатива е заместване с дългодействащ и перорално получаван опиоид – метадон и бупренорфин и постепенното му извеждане. Обикновено се започва детоксификация със същото лекарство,

което се използва и за поддържащо лечение. При нормални обстоятелства детоксификацията трябва да продължи до 4 седмици в болнични условия или до 12 седмици в извънболнични.

- Не се препоръчва да се предписва дихидрокодеин. Последният не е регистриран в България за опиоидно субституиращо лечение.
- На пациентите е нужно да бъдат съветвани да си набавят достатъчно течности, сън, физическа активност и диета по време на детоксификацията.
- Използването на адювантно лечение е оправдано само когато е клинично показано, поради риска от взаимодействия с опиоидния агонист.
- Не трябва рутинно да се предлагат *ултра-бърза детоксификация, бърза детоксификация, ускорена детоксификация*, поради рисковете от сериозни странични ефекти, вкл. смърт.

Ако пациентът е с комбинирана зависимост към алкохол, е препоръчително да се предложи алкохолна детоксификация преди опиоидната, когато се провежда в извънболнични условия и да се предложи едновременно лечение на абстиненцията от опиоиди и алкохол, когато се провежда във вътреболнични условия.

Ако пациентът има съпътстваща зависимост от бензодиазепини, следва да се предложи и бензодиазепинова детоксификация, съобразена с неговите предпочитания и тежестта на зависимостта към двете субстанции при решението дали бензодиазепиновата да се проведе отделно или едновременно с опиоидната детоксификация.

ПРЕВЕНЦИЯ НА РЕЦИДИВ/ ПОДДЪРЖАЩО ЛЕЧЕНИЕ

Основната цел на терапията е пълното въздържание. Друга възможна цел е понижаване на честотата и тежестта на рецидивите. Няма универсален лечебен подход. Ефективното лечение на зависими пациенти е насочено към повлияване на различни потребности на пациентите, а не само на злоупотребата с психоактивни вещества. Ефективното лечение изисква достатъчна продължителност - минимален период 3 месеца. Консултирането (индивидуално и/или групово) и психотерапията имат основна роля в ефективността на лечението. Лекарствените продукти са основен елемент в лечението, като тяхната ефективност е особено значима при комбинация с консултиране и психотерапия. За пациентите с коморбидни психиатрични разстройства, лекарствената терапия е от решаващо значение.

Превенция на рецидив при алкохолна зависимост

- На първо място е необходимо да се предложат психосоциални интервенции;
- Ако няма ефект от психосоциални интервенции или при изрично желание от страна на пациента, трябва да се предложи фармакотерапия в комбинация с психосоциална интервенция.
- Лекарствата, които се препоръчват за превенция на алкохолен рецидив и поддържащо лечение са налмефен, перорален налтрексон, акампросат и дисулфирам като последните два не са регистрирани в България, така че са средство на втори избор.
- Други лекарства, които не трябва да се използват рутинно за поддържащо лечение на алкохолна зависимост са самостоятелна терапия с антидепресанти, вкл. SSRI, гамахидроксибутират (GHB), бензодиазепини.

Налтрексон. Иницирането на лечението е веднага след края на детоксификацията. Приема се перорално в таблетки по 25 mg дневно през първия ден и при добра поносимост – по 50 mg дневно. Силно препоръчително е да се прилага при съпътстваща психологична подкрепа, за подпомагане на редуцията на пиенето и придържането към терапия. Продължителността на лечението е обикновено до 6 месеца. Препоръчително е да се обмисли спиране на лечението, ако пиенето продължава 4-5 седмици след инициране на терапията. Най-честите нежелани лекарствени реакции (наблюдавани при повече от 1 на 10 пациенти) са гадене (позиви за повръщане), световъртеж, безсъние и главоболие, промени в настроението. Ако пациентът се почувства твърде зле, се препоръчва лечението да се спре. Сериозни странични ефекти са еозинофилна пневмония и чернодробна увреда.

Налмефен се използва за лечение на лица с алкохолна зависимост, които са употребявали поне две седмици алкохол в количества повече от 7,5 алкохолни единици дневно за мъже и над 5 единици за жени (60 g и 40 g чист алкохол съответно), освен това нямат симптоми на абстиненция и не се нуждаят непременно и веднага да спрат пиенето изцяло. Прилага се „при нужда“, с прием на една таблетка дневно, когато пациентът почувства риск, че ще консумира алкохол. Трябва да приеме таблетката 1-2 часа преди употреба на алкохол.

Използва се само при съпътстваща психологична подкрепа, за да се подпомогне редуцията на пиенето и придържането към терапия. Най-честите нежелани лекарствени реакции (наблюдавани при повече от 1 на 10 пациенти) са гадене (позиви за повръщане), световъртеж, безсъние и главоболие. По-голямата част от тези реакции са леки или умерени и с кратка продължителност.

Акампросат. Той се прилага веднага след приключване на детоксификацията. Той цели да намали влечението към алкохола. Дозите са обикновено 1998 mg (666 mg три пъти дневно), но при тел. тегло под 60 kg до максимум 1332 mg дневно. Продължителността на лечението е обикновено 6 месеца, но може и по-дълго, в зависимост от ефекта и желанието на пациента. Препоръчително е да се обмисли спиране на лечението, ако пиенето продължава 4-5 седмици след инициране на терапията. По-честите странични реакции са: депресивност, раздразнителност, безапетитие, нервност, безсъние или сънливост, уморяемост, влошена концентрация.

Дисулфирам. След приключила детоксификация може да се започне лечение с дисулфирам в комбинация с психосоциална интервенция за пациенти, които имат за цел пълно въздържане от пиене, но налмефен, налтрексон или акампросат не са подходящи или които предпочитат дисулфирам и разбират относителните рискове от лечението.

Лечението трябва да се започне поне 24 часа след последната употреба на алкохол. Обичайната дневна доза е 250 mg дневно като след една седмица, при липса на достатъчно неприятни реакции в случай на пиене, може да се обмисли увеличаването на дозата. Противопоказанията включват: история за сериозно психично разстройство, инфаркт или инсулт, сърдечно заболяване или хипертония, бременност. През първите два месеца е важна психиатрична супервизия на всеки две седмици, впоследствие веднъж месечно за следващите 4 месеца. Страничните реакции (дисулфирам-реакцията) включват: изчервяване, гадене, сърцебиене, аритмии, хипотония и колапс, бързо и непредсказуемо начало, макар и рядко, на хепатотоксичност. При треска или жълтеница лечението трябва незабавно да се прекрати.

Поддържащо лечение при опиоидна зависимост

След приключване на детоксификацията, независимо от сетинга, в който е проведена, е важно да се предложат всички алтернативи за продължаване на лечението, подкрепа и мониториране с цел поддържане на въздържанието. Лечението следва да продължи поне 6 месеца. Дългосрочната поддържаща терапия с опиев агонисти (метадон, бупренорфин, морфин сулфат) е показана при неуспешни лечения на зависимост към опиати в различни терапевтични модалности, когато зависимия към опиати пациент е навършил 18 години, редовно злоупотребява с опиати поне от 3 години и поне 1 година е злоупотребявал с опиятите интравенозно като с приоритет се приемат пациенти, при които са налице някои от следните медицински показания: бременност, заразяване с вируса на СПИН, заболяване от Хепатит В и С. Продължителността на лечението зависи според индивидуалните нужди на пациентите.

Метадон и бупренорфин се приемат перорално. Ако е вероятно или доказано, че двата лекарствени продукта имат едни и същи ползи и рискове при конкретен пациент, тогава с приоритет се предписва метадон (пред бупренорфин). Пациентът трябва да приема ежедневно метадон в присъствието на член от терапевтичния екип за поне 3 месеца докато са в състояние да продължат терапията без супервизия. Лечението с метадон се извършва задължително като част от комплексна програма, включваща психосоциални интервенции и медицинско проследяване с цел лечение на щетите, причинени от зависимостта. Началната доза е 10-40 mg дневно, покачва се с 10 mg на ден и с до 30 mg на седмица докато не се установяват повече симптоми на абстиненция или интоксикация. Обичайната поддържаща доза е в интервала 60–120 mg дневно. Инициирането на лечението представлява потенциален риск за респираторна депресия и трябва да се предприема с предпазливост. Взаимодействия с други респираторни депресанти като алкохол, бензодиазепини и по-новите небензодиазепинови хипнотици, други седативи или трициклични антидепресанти също могат да индуцират сериозна респираторна депресия. Страничните ефекти включват: толерантност и опиева абстиненция, поради развитие на зависимост към метадон, еуфория, замаяност, сънливост, гадене, повръщане, запек, обилно потене, дизурия в началото на терапията. В хода на поддържащото лечение най-честите са: обилно потене, гадене, запек, сексуални нарушения.

Бупренорфин има по-слабо еуфоризиращи и по-слабо седиращи ефекти от пълните опиев агонисти (метадон и морфин сулфат). Началната доза е препоръчително да бъде 0.8 - 4 mg еднократно на ден, според терапевтичния отговор. В практиката често се използва начална доза повече от 4 mg/дн. Адекватната поддържаща доза е в обхвата 12-24 mg/дн, максималната дневна доза е 32 mg. Страничните ефекти включват: пристрастяване (в по-малка степен, отколкото към метадон), симптоми на абстиненция, ортостатична хипотония, респираторна депресия, чернодробни усложнения (напр. хепатит).

Налтрексон може да се използва за поддържащо лечение при пациенти, които не са употребявали опиоид от поне 7-10 дни, след отрицателен уринен тест за опиоиди. Препоръчва се за лечение при пациенти, които са високо мотивирани да не приемат изобщо опиоиди и да се лекуват в съответна терапевтична програма. Налтрексон се приема в доза 50 mg дневно. Той може да предизвика или обостри опиева абстиненция. Препоръчва се пробна апликация с налоксон хидрохлорид, краткотраен инжекционен опиатен антагонист за оценка на наличие на опиоиди, ако не е сигурно, че пациентът е детоксикиран. Пациентите са в риск от фатална свръхдоза, ако рецидивират докато са на лечение с налтрексон. Продължителността на лечението трябва да бъде поне 6 месеца. Най-честите нежелани лекарствени реакции (наблюдавани при повече от 1 на 10 пациенти) са гадене (позиви за повръщане), световъртеж,

безсъние и главоболие, промени в настроението. Ако пациентът се почувства твърде зле, препоръчително е лечението да се спре. Сериозни странични ефекти са еозинофилна пневмония и чернодробна увреда.

Зависимост от кокаин и други стимуланти

Кокаинът и амфетамините не водят до застрашаващи живота абстинентни симптоми, както при опиати или барбитуратите. Следните симптоми могат да се появяват при рязко спиране или намаляване на злоупотребата със стимуланти: интензивно желание за употреба на наркотика, депресия и суицидни мисли и тенденции, раздразнителност, силна умора, психомоторна забавеност, гадене, треперене, “вълчи” апетит, нарушения на съня. Основният подход в лечението е внимателното търсене на суицидни мисли и депресивност. Ключово за детоксификацията е постоянният контакт и подкрепа за пациента.

За отказ или редукция на тютюнопушене

Предлагат се регистрирани никотин-съдържащи продукти (обикновено комбинация от трансдермални пластири и бързодействащи никотинови заместители като инхалатор, дъвки или спрей, *варениклин* като самостоятелна терапия. Не се препоръчва предписването на варениклин на бременни или кърмещи жени, както и на лица под 18 г. Варениклин трябва да се използва предпазливо при пациенти с психиатрични разстройства и обикновено се използва само като част от програма с поведенческа подкрепа. Началната доза е 0.5 mg дневно за 3 дни. Обичайната доза е 1 mg дневно перорално в таблетъчна форма в двукратен прием, но може да се увеличи до 2 mg/дн в двукратен прием след преценка. Значими странични ефекти са: дозо-зависимо гадене, повръщане, запек, флатуленция, а също и безсъние, главоболие, абнормни сънища. Сериозни нежелани реакции са: ажитация, депресивно настроение, суицидни идеации, суицидно поведение.

Зависимост към сънотворни, транквилизатори и други ЦНС депресанти

Абстиненцията при зависимост към сънотворните, транквилизаторите и другите ЦНС депресанти може да доведе до делир, припадъци и в крайни случаи до смърт. Ето защо, хоспитализацията трябва да има приоритет при колебанието за избор на лечебен сетинг.

Основната лекарствена стратегия при детоксификация от ЦНС депресанти е постепенното намаляване на веществото, с което се злоупотребява – обикновено с не повече от 10% от текущата доза дневно. Времевия интервал, на който се извършват тези стъпки зависи от

продължителността на полуживот на веществото и характеристиките на пациента и на подкрепящата му среда.

- При кратковременните барбитурати, основната стратегия е в заместването на веществото с вещество от същия клас, но с по-дълъг полуживот (фенобарбитал основно) и постепенно се намалява дозата, както по-горе.
- Антиконвулсантите – карбамазепин и валпроатите са особено подходящи при терминирането на основното вещество, тъй като протектират едно от опасните усложнения на абстинентния синдром - епилептичните припадъци.
- Ноотропните препарати и особено пирацетамът имат освен подобряващото метаболизма на нервните клетки действие и общото повишаване на вигилитета, и значимо противоабстинентно действие.

При зависимост към халюциногени и канабис

Халюциногените не водят до развиване на физическа зависимост и абстиненция, психологическото влечение е сравнително по-слабо в сравнение с останалите наркотични вещества. Злоупотребата с канабис може да доведе до меки абстинентни симптоми само при редовно приемане на големи дози. При спирането на редовната злоупотреба с канабис могат да се наблюдават раздразнителност, безсъние, намалена работоспособност, апатия, изпотяване, гадене и повръщане. И при двата вида наркотични вещества не е необходима специфична лекарствена терапия, а основна роля има психотерапията и консултирането.

Препоръчително е лекарствената терапия да се комбинира с психосоциални методи на превенция на рецидив. Утвърдените психосоциални дейности при пациенти със зависимости в тази фаза на терапията са: мотивационно интервюиране, когнитивно- поведенческа терапия, фамилна и брачна терапия, краткосрочна фокусирана към решения терапия, груповая терапия, групи за взаимопомощ и самопомощ (клуб „Анонимни алкохолици”, клуб на близките „Ал-Анон“, Клуб на лекувани алкохолици, „Анонимни наркозависими“), програми за дневни грижи (дневен стационар), програми за поддържащо лечение с опиев агонисти, антагонисти или с аверзивни вещества, дългосрочни рехабилитационни програми (терапевтични общности), домове за междинно настаняване и жилища за съвместно живеене.

При оценка на психичното състояние и терапевтичния подход се препоръчват следните диагностични и оценъчни инструменти:

Инструменти за оценка и мониториране на ефекта от лечение

- Препоръчва се теста [AUDIT](#) за идентификация и рутинно измерване на резултатите от лечението.
- Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, revised ([CIWA-Ar](#)) – скала за оценка на тежестта на алкохолна абстиненция.
- Drug Abuse Screening Test (DAST) – скрининг тест за злоупотреба с наркотици. Фокусът му е върху пожизнената употреба, така че не е подходящ за оценка на промени в хода на лечение.
- Addiction Severity Index (ASI). Индекс за оценка на тежестта на зависимостта – от алкохол и наркотици. Нужно е предварително обучение за неговото прилагане. Стандартният ASI изисква 45 до 75 минути за прилагане, има и форма за проследяване, която отнема 15-20 минути. Основното приложение на ASI е като помощно средство в планиране на лечението и в оценка на терапевтичните резултати. В клинични проучвания е бил чувствителен показател за тежестта на заболяването на изхода и за промяната с времето.

Валидирането на ефекта от лечение при зависими към нелегални ПАВ чрез лабораторни наркотични тестове е незаменимо.

Фармако-терапевтично ръководство за лечение на деменция

Кратки характеристика на деменциите

Деменцията е синдром, който се характеризира с упадък на множество когнитивни функции, достатъчно значим по степен, за да наруши ежедневните дейности на болните и появяващ се при ясно съзнание. Според водещи наши и СЗО експерти, деменцията е един от най-значимите здравни и социални проблеми, нареждайки се до съдовите и онкологичните заболявания. Заболеваемостта нараства с възрастта, като се удвоява на всеки 5 години след 60 г. възраст. По световна статистика 5-15% от населението между 65 и 79 г. и 20-30% от населението между 80 и 95 г. страдат от деменция.

Броят на болните с деменция в България е около 90-100 000, а тези с болест на Алцхаймер (БА) са приблизително 50-60 000. Следват по честота съдовата деменция (20%), деменцията с телца на Леви (10%), фронтотемпоралната (10%) и подкоровите дегенеративни деменции (5%).

Задълбочената и комплексна оценка на пациенти с деменция включва много компоненти: възникване и развитие на настоящите симптоми, фамилна история, минала медицинска история, приемани лекарствени продукти, наблюдение върху психичните симптоми, когнитивна оценка, физикален и неврологичен преглед, лабораторни и невроизобразителни изследвания.

Диагнозата на дементния синдром е изключително клинична, като особено важна роля играят подробните анамнестични данни и невропсихологичното изследване.

1. Анамнеза (от пациента и надежден информант) за оценка на:

- Когнитивни нарушения (памет, реч, ориентация, внимание и др.)
- Психични и поведенчески нарушения (психоза, апатия, агресия, депресия, тревожност)
- Хронология и начин на прогресия (остро, бавно, стъпаловидно и др.)
- Психологични, социални или медицински фактори около началото на заболяването
- Способност за извършване на ежедневни активности, сравнени с преморбидните (справяне с домакинска дейност, финанси, пазаруване, ползване на транспорт, телефон, уреди).

2. Психиатрично интервю с насоченост когнитивен статус и психични и поведенчески разстройства (психоза, апатия, агресия, депресия, тревожност, разстройства на съня).

Оценка на риск агресия и автоагресия.

3. Невропсихологично изследване

- формални скали за обща когнитивна оценка
- кратки батерии за изследване на когнитивните области (памет, реч, внимание, праксис, гнозис, езекутивни функции).

4. Лабораторни и невроизобразителни изследвания

Повечето от съществуващите критерии изискват засягане на няколко когнитивни функции (*задължително включващи паметта*), което в същото време да бъде по степен *клинично значимо* (МКБ-10; DSM-IV-TR, 2000). Този подход дава възможност да бъдат разграничени дементните пациенти от тези с изолиран когнитивен дефицит (например изолираната афазия при мозъчно-съдова болест), както и от когнитивния дефицит при нормалното стареене.

По отношение на клиничните диагностични критерии за неврокогнитивно разстройство/деменция, могат да се използват критериите на утвърдените международни класификации (МКБ-10).

Добра скринингова скала за определяне на когнитивния дефицит, свързан с деменция е **The Mini-Mental State Examination (MMSE)**.

MMSE има 30 въпроса и задачи относно: ориентация за време и място (10 точки); регистрация на 3 думи (3 точки); внимание и калкулация (5 точки); възпроизвеждане на трите думи (3 точки); езикови способности (8 точки) и зрително-пространствени способности (1 точка). Максималният сбор е 30 т. Резултат от 25 до 20 т. се определя като леко когнитивно нарушение; от 19 до 11- умерено когнитивно и под 10 точки - тежко. Тя е значително по-показателна в началните стадии на болестта, докато в крайните практически губи своето приложение. Би трябвало да се отчете, че грешен резултат биха могли да дадат пациенти с делир, афазия, амнезия. Скалата може да се прилага и за проследяване на динамиката на развитие на БА. Смята се, че резултатът намалява с 3 т. годишно.

I. Лечение на когнитивните нарушения

Лекарствени продукти на първи избор

- **Инхибитори на ацетилхолинестеразата - при лека до умерена** степен на деменцията.

Donepezil 5-10 mg, в еднократен дневен прием *Rivastigmine*

6-12 mg, в двукратен дневен прием *Galanthamine* -20-30 mg

дневно

- **Memantine** 10-20 mg дневно при **умерен и тежък стадий** на деменцията е препарат от нов клас, действащи върху глутаматергичната система, като **блокира NMDA** глутаматните рецептори.

Лекарства на втори избор

Невропротектори и антиоксиданти, познати в литературата като фактори, модифициращи болестта.

Ginko biloba (120-240 mg дневно) *Alpha-tocopherol* (200-300 mg дневно)

Комбинации от двете групи.

II. Психотропно лечение на непсихотичните, психотичните и поведенческите разстройства

Следва се правилото, отнасящо се за лечение на пациенти в напреднала и късна възраст. Дозите на психотропните лекарствени продукти са 1/2 до 3/4 от дозите, прилагани при млади пациенти. Започва се с ниска доза и бавно покачване до получаване на терапевтичен ефект, като се следи и за поносимостта им. Докато при класическите антипсихотици ефикасността се ограничава от страничните ефекти, то при атипичните антипсихотици, рискът е свързан преди всичко с мозъчно-съдови инциденти.

- Лечение на депресията. Препоръките се базират на недостатъчен опит и дискусатбилност
 - Да се скринират всички пациенти с деменция за депресия;
 - Да се изключат всички възможни причини (болка, странични действия на лекарства);
 - Нефармакологични подходи при лека до умерена депресия;

Фармакотерапевтични подходи- при умерена до тежка депресия

Лекарства на първи избор

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (Selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs)

Citalopram (10-20 mg) дневно

Escitalopram (5-15 mg) дневно

Paroxetine (20-40 mg) дневно

Sertraline (50-150 mg) дневно

Други

- **Трицикличен глутаматергичен модулатор**
Tianeptine (12.5-25-37.5 mg) дневно
- **Стимулатор на MT1 и MT2 рецепторите и блокатор на 5-HT_{2C} рецепторите**
Agomelatine (25-50 mg) дневно при пациенти под 75 г.
- **Инхибитори на моноаминооксидазата** (MAOI's (Monoamine oxidase inhibitors))

Moclobemide 300-600 mg дн в два приема

- **Норадренергични и специфично серотонинергични антидепресанти**
(Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants)
Mirtazapine (15-30 mg)

Лечение на психотични и поведенчески разстройства *Атипични антипсихотици*

Risperidone (0.5-2 mg) дневно
Quetiapine (25-150 mg) дневно
Olanzapine (5-10 mg) дневно

Конвенционални антипсихотици

Flupenthixol (0.25 mg-6 mg)
Haloperidol (0.5 mg -4.5 mg)

Тимостабилизатори

Литиеви соли 300-600 mg
Carbamazepine 400-600 mg
Валпроати 300-1000 mg

Нарушение в съня

Комбинирани инхибитори на обратния захват и рецепторни блокери

(Combined reuptake inhibitors and receptor blockers)

Trazodone 25-100 mg преди лягане

III. Нефармакологично лечение *Когнитивна рехабилитация и стимулация*

Физикална рехабилитация

IV. Социална подкрепа, обучение на пациента и семейството, обгрижващи екипи.

Съдовата деменция (СД) представлява комплексно невропсихиатрично разстройство, представящо се с когнитивни, непсихотични и психотични разстройства и произтичащо от различни съдови механизми: мултиплени мозъчни инфаркти, исхемична мозъчна увреда или интракраниална хеморагия. СД е причина за 20% от деменциите. В около 15%-20% от болните се комбинира с БА.

Диагнозата СД се поставя при съчетаване на критериите за деменция с данни за мозъчно-съдова болест (МСБ) и съответствие между МСБ и началото на дементния синдром. Характерно е внезапното начало и стъпалообразното или флукутиращо прогресиране на симптомите. **Задължително е:**

- наличието на огнищни неврологични белези и/или други неврологични симптоми (екстрапирамидни симптоми, псевдобулбарен синдром, нарушение в походката- "marche a petit pas").

- наличие на съответната за МСБ находка (напр. множествени инфаркти, разположени в мозъчната кора и подкоровото бяло мозъчно вещество) от конвенционалното невроизобразяващо изследване (КТ или ЯМР).

Друга характерна особеност е изключването на всички психични, системни и други неврологични заболявания, които могат да предизвикат дементен синдром. Критериите за сигурна СД включват клиничните критерии за вероятна СД, хистопатологично потвърждение, получено чрез биопсия или аутопсия и отсъствието на неврофбрилерни дегенерации и невритни плаки в хистологичния материал.

Диагностичен процес при СД

Диагнозата на СД се изгражда на базата на комплексен анализ на резултатите от анамнезата, клиничното и невропсихологичните изследвания, от лабораторните тестове и невроизобразителните методики.

Диагностичен процес

- Анамнеза за постепенно или внезапно начало и/или флукутираща прогресия на когнитивните симптоми, рискови фактори за МСБ.
- Соматичен статус- наличие на сърдечни и/или каротидни шумове.
- Неврологичен статус-наличие на огнищни неврологични симптоми, екстрапирамидни симптоми, псевдобулбарен синдром, нарушение в походката.
- Психичен статус с акцент когнитивни нарушения, психични и поведенчески разстройства, способност за извършване на ежедневните дейности от бита. Оценка по MMSE и ADL.
- Лабораторни изследвания (ПКК, биохимия, серумно ниво Витамин В12, фолиева киселина, TSH, HIF, и др.).
- Невроизобразителните техники - компютърна томография (КТ) или ядрено- магнитен резонанс (ЯМР).
- Невропсихологично изследване- нарушение на езекутивните функции още в ранните стадии с по-малки езикови нарушения.

Психичните разстройства

Три основни групи синдроми: 1) неврозоподобни и психопатоподобни; 2) дементни синдроми (психоорганични); 3) психотични синдроми, включващи остри екзогенни типове на реакция, афективни, налудни и др.

Лечението на СД изисква комплексен терапевтичен подход, включващ лечение на основното заболяване, на невропсихиатричните симптоми, рехабилитация и профилактика на рисковите фактори.

I. Лечение на когнитивните нарушения *Лекарства на първи избор*

- *Nicergoline* - 30-60 mg дневно
- *Vinpocetine* - 15-30 mg дневно
- *Pentoxifylline* - 800-1200 mg дневно
- *Piracetam* - 2.4-4.8 g дневно

Лекарства на втори избор

- *Ginko biloba* - 120-240 mg дневно
- *Nimodipine* - 60-90 mg дневно

Лечение на смесена деменция (в комбинация на горепосочените лекарства при съдова деменция ACE-инхибитори и на Memantine - при умерената и тежка степен на СД).

II. Синдромологично и симптоматично лечение, насочено към психичните и поведенческите разстройства - виж при лечение БА

III. Профилактика на МСБ

- Антиагреганти и антикоагуланти
- Антихипертензивни и антиаритмични продукти

IV. Нефармакологично лечение

Когнитивна рехабилитация и стимулация Физикална рехабилитация

V. Социална подкрепа, обучение на пациента и семейството, обгрижващи екипи

N.B. Възрастните хора с деменция получават психотропни лекарствени продукти след квалифицирана оценка на психичното състояние и когато регистрираните психични и поведенчески разстройства сериозно нарушават функционирането им. Прави се оценка на Риск/Полза. Няма официално одобрени лекарствени продукти за лечение на психоза при тази група. При добро мотивиране и обучение на пациента и семейството (информирано съгласие), могат да се прилагат психотропни лекарствени продукти като се следват общоприетите правила за лечение на пациенти в напреднала и късна възраст.

Други видове деменции

Паркинсовата болест (ПБ) често се асоциира, както с леки когнитивни нарушения, така и с деменция. Терминът ПБ с деменция (ПБ-Д) трябва да се използва за описание на деменция, която се появява в хода на разгърнатата ПБ. Характеризира се с постепенно начало и прогресия на **екстрапирамидни симптоми** (брадикинезия в съчетание с поне един от следните симптоми: мускулна ригидност, тремор в покой и постурална нестабилност), **когнитивно снижение** и **добър отговор на леводопа**. Изискване е, ако деменцията се е развила **след първата година** от началото на двигателната симптоматика (т. е в рамките на утвърдена БП).

Най-честите **невропсихиатрични симптоми** са депресия (дисфория) и халюцинации.

Други характерни симптоми са апатия, тревожност и нарушения в съня. Някои пациенти имат внезапни сънни атаки, подобни на нарколепсия.

Обсесивно-компулсивни симптоми (проверяване, подреждане, чистене) се наблюдават при левостранен паркинсонизъм и се свързват с дисфункция на десния базален ганглий.

Голяма част от невропсихиатричните симптоми се свързват и с лечението на ПБ.

Халюцинации се наблюдават при 25-40% от пациентите, лекувани с допаминергични лекарствени продукти.

Налудностите са по-редки (при 6-10% от пациентите). По-типични са налудностите за отношение и преследване, като често се съчетават с халюцинации. Симптомът на Capgras, еуфория или хипомания, понижена сексуалност също се описват при тези пациенти.

Диагностичен процес при ПБ с деменция (ПБ-Д)

За потвърждаване или отхвърляне на диагнозата се извършва:

- анамнеза за постепенно начало и прогресия на двигателни и когнитивни симптоми;
- соматичен статус;
- неврологичен статус - екстрапирамидни симптоми (брадикинезия в съчетание с поне един от следните симптоми: мускулна ригидност, тремор в покой и постурална нестабилност);
- изследване чрез невропсихологични тестове и оценъчни скали за откриване на леки или значими паметови и/или други когнитивни нарушения (**специално внимание заслужават нарушенията във вниманието и екзекутивните функции**), както и на депресия, и тяхното отражение върху способността на лицето да извършва ежедневните си дейности;

- лабораторни изследвания (ПКК, кръвна захар, серумни електролити, чернодробни ензими, креатинин). При необходимост се провеждат допълнителни лабораторни тестове (серумно ниво на Витамин В12 и фолиева киселина, TSH, тестове за HIV, VDRL и Borrelia, и др.);
- след консултация с невролог невроизобразяващи изследвания - КТ или ЯМР, при необходимост DatScan.

Терапевтичен подход при ПБ-Д:

I. Лечение на когнитивните нарушения

Инхибитори на ацетилхолинестеразата

- Rivastigmine (6-12 mg) дневно
- Galanthamine (20-30 mg) дневно
- Donepezil (5-10 mg) дневно

II. Синдромологично и симптоматично лечение

Лечение на депресията:

- допаминергични лекарствени продукти
- Selegiline
- SSRI's
- SNRI (Venlafaxine)
- Mirtazapine
- Вупропион
- при резистентни случаи- електроконвулсивна терапия.

Лечение на тревожност (проявява се като ГТР, панически атаки, ОКР, социална фобия)

- SSRI's
- ±Бензодиазепини (важат общите указания за приложение)
- Propranolol
- Оптимизиране на Levodopa Разстройства на съня
- Trazodone
- Mirtazapine

Лечение на дневна сънливост

1 - 2 чаши кафе сутрин, *Modafinil* (100-400 mg), *Armodafinil*, *Selegiline*

Противоречиви литературни данни (консулт с невролог).

Лечение на психотичните състояния

Clozapine (внимание за агранулоцитоза!), *Quetiapine*, *Olanzapine*. **Мания** -редуцира се дозата на леводопа или се използват *Carbamazepine/Valproate*. Обсъжда се и ползата от холинестеразни инхибитори, както за лечение на някои поведенчески симптоми, така и на деменцията.

III. Нефармакологично лечение *Когнитивна рехабилитация и стимулация, физикална рехабилитация*

IV. Социална подкрепа, обучение на пациента и семейството, обгрижващи екипи.

Деменцията с телца на Леви (ДТЛ) заема междинно място между БА и ПБ, както в патоанатомично, така и в клинично отношение.

ДТЛ се характеризира освен с дементен синдром и със следната триада:

- флуктуация в когнитивното нарушение с явни колебания във вниманието и бодърстването;
- спонтанен паркинсонизъм;
- зрителни халюцинации.

Паркинсонизмът е **спонтанен** и е доминиран от ригидно променения мускулен тонус и брадикинезията. Наблюдават се и постурална нестабилност, синкопи, **невролептична сензитивност**.

Диагнозата ДТЛ е малко вероятна при:

- Наличие на мозъчно-съдова болест, проявена с фокален неврологичен дефицит или данни за МСБ от мозъчното изобразяване;
- Наличие на други неврологични и соматични заболявания, които биха могли да обяснят частично или изцяло клиничната картина;
- Паркинсонизъм, който се появява за пръв път в стадия на тежка деменция;
- Ако деменцията се прояви преди или в рамките на 1 година от появата на паркинсонизма.

Халюцинациите са предимно **зрителни с рекурентен характер**. От **поведенческите разстройства** по-често срещани са апатия и аберантно моторно поведение.

Фармакологичното лечение на ДТЛ включва:

- лечение на паркинсоновия синдром с допаминергични агенти;
- терапия на когнитивния дефицит с холинестеразни инхибитори;
- лечение на поведенческите нарушения с холинестеразни инхибитори или психотропни агенти.

Поради тежката чувствителност към невролептици се предпочитат атипичните антипсихотици.

Тимостабилизатори или серотонинергични антидепресанти могат да се приложат при агитация.

За лечение на депресията се препоръчват обикновено селективни инхибитори на обратния захват на серотонина.

Фронтотемпоралната деменция (ФТД), позната и като болест на Pick, обикновено започва преди 65 годишна възраст с бавна прогресия на **поведенчески** и **когнитивни** нарушения.

Типично за ФТД е незабележимо начало и бавна прогресия на предимно поведенчески отклонения, изразяващи се с нарушение на контрола върху личното поведение; ранна емоционална притъпеност; ранна загуба на критичност; **стереотипии и персеверации в поведението**.

Когнитивният дефицит се характеризира с ранно тежко нарушение на езекутивните функции; **прогресивна редукция на речта** (аспонтанност и редукция на речта; ехолалия, персеверации, стереотипност до мутизъм в късните стадии) и паметови нарушения.

Невропсихиатричният профил включва апатия и дисинхибиция. По-рядко се срещат депресия и психоза.

Серотонинергичното лечение (SSRIs, *Trazodone*) повлиява само поведенческите, но не и когнитивните нарушения.