

ПРЕДИСЛОВИЕ

Работы профессора Януша Рыбаковского хорошо знакомы отечественным психиатрам, он неоднократно приезжал в нашу страну с докладами, мы часто встречались с ним за рубежом на международных конгрессах. Не так давно одна из книг Я. Рыбаковского «Лики маниакально-депрессивного расстройства» (издательство «Городец») была переведена на русский язык и имела большой читательский успех. Исходя из этого я настоятельно рекомендую российским читателям книгу моего польского друга профессора Януша Рыбаковского «Литий — необыкновенное средство в психиатрии». Профессор Я. Рыбаковский — один из выдающихся специалистов по литию в мире, а также лауреат престижной премии Могенса Скоу. Книга создана с учетом полувекового клинического и исследовательского опыта автора в области изучения лития: его научные достижения включают более 150 работ, посвященных различным аспектам применения этого препарата.

В монографии «Литий — необыкновенное средство в психиатрии» представлены различные грани этого химического элемента, обладающего удивительными психотропными свойствами. Помимо водорода и гелия, литий был одним из первых элементов, появившихся 14 миллиардов лет назад после так называемого Большого взрыва. Как химический элемент он был определен шведским химиком Августом Арфведсоном в 1817 году, а история его использования в медицине началась в середине XIX века. Датский ученый Карл Ланге, основываясь на предположении «теории происхождения депрессии от подагры», успешно применил карбонат лития для лечения и профилактики периодической депрессии. Психологам Карл Ланге также известен как сооснователь

первой биологической теории эмоций, так называемой теории Джеймса — Ланге.

Литий введен в современную психиатрию австралийским психиатром Джоном Кейдом в статье 1949 года, в которой описывался терапевтический эффект этого вещества при маниакальных состояниях. С середины 1960-х годов литий стал предшественником лекарств, стабилизирующих настроение, то есть действующих в лечебных целях и предотвращающих рецидив аффективных расстройств. В 1970-е годы продемонстрировано антидепрессивное действие лития, а с 1980-е годы показано, что литий усиливает действие антидепрессантов при лекарственно-устойчивой депрессии. Самым выдающимся исследователем лития во второй половине XX века был датский психиатр Могенс Скоу.

Книга профессора Я. Рыбаковского также систематизирует знания об аффективных заболеваниях и их лечении. Автор описывает историю концепции аффективных расстройств и использования антидепрессантов, стабилизаторов настроения и антипсихотических средств в их терапии. На этом фоне подробно рассказывается об использовании и эффективности лития при лечении острых эпизодов и профилактике рецидивирующих аффективных заболеваний.

В книге подробно описаны фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия, а также биохимические механизмы действия лития. Автор также обсуждает побочные эффекты литиевой терапии и то, что необходимо делать в случае их возникновения, а также рекомендации по применению лития при беременности и в послеродовом периоде. В отдельной главе представлено «противосуицидное» действие лития, самого сильного среди всех стабилизаторов настроения. Далее были выделены главы о противовирусном и иммуномодулирующем действии лития, а также о нейропротективном и «противодементном». Деятельность организаций, связанных с исследованиями лития, таких как Международная группа по изучению пациентов, леченных литием (IGSLI), и Консорциум литиевой генетики (ConLiGen), также обсуждается в конце книги. Кроме того, автор рассказывает, как внедрение солей лития в психиатрию нашло отражение в литературе и искусстве, а также сообщает о выдающихся пациентах, получавших такое лечение. Часто считается, что литий как «орфанное лекарство» без поддержки какой-либо крупной фармацевтической компании недостаточно

используется при терапии аффективных расстройств. Таким образом, в книге говорится, что большее количество пациентов может получить пользу от использования этого необыкновенного химического элемента.

Книга профессора Януша Рыбаковского «Литий — необыкновенное средство в психиатрии» представляет собой практическое руководство по лечению литием и, несомненно, будет способствовать лучшему пониманию российскими психиатрами возможности использования солей при лечении аффективных расстройств.

*Профессор Петр В. Морозов,
генеральный секретарь
Всемирной психиатрической ассоциации*

Глава 1

РАЗДЕЛЕНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ КРЕПЕЛИНА И ПОЗИЦИЯ АВТОРА КНИГИ

«Нет никаких сомнений, что пациенты в состоянии мании поправлялись параллельно с лечением (литоием) и что эта взаимозависимость касается как больных в хроническом и подостром состоянии, так и тех, у которых болезнь началась только недавно. Эффект у пациентов с чистым психотическим возбуждением настолько специфичен, что ведет даже к предположению: не имеет ли дефицит лития значения в этиологии расстройства?»*

Процитированное утверждение содержится в опубликованной 70 лет назад статье австралийского психиатра Джона Кейда, в которой описывается серия клинических случаев из 10 пациентов в маниакальном состоянии, которым был назначен карбонат лития⁶⁷. Считается, что именно с этой публикации следует вести отсчет момента начала применения лития как терапевтического средства в современной психиатрии. С этой публикации также начинается отсчет эры современной психофармакологии в психиатрии, так как она опередила на три года работу французских психиатров Жана Деле и Пьера Деникера, которые обнаружили специфический антипсихотический (нейролептический) эффект хлорпромазина у пациентов с шизофренией⁸⁷. Во второй же половине 1950-х годов вышла в свет работа швейцарского психиатра Роланда Куна, которую можно рассматривать как начало

* John F. Cade. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Medical Journal of Australia, 1949.

употребления трициклических антидепрессантов (ТЦА, англ. ТСА — *tricyclic antidepressants*) в психиатрии²¹⁹.

Со временем появились новые поколения как антипсихотиков, так и антидепрессантов. В первом случае речь идет об атипичных препаратах, которые были введены в употребление в 1990-е годы. Как II поколение антидепрессантов можно рассматривать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, англ. *selective serotonin reuptake inhibitors* — SSRI), которые в наше время стали наиболее часто применяемыми антидепрессантами. Подтверждение профилактического действия лития при аффективных расстройствах в первой половине 1960-х годов открыло эпоху применения в психиатрии нормотимических препаратов (англ. *mood-stabilizing*) I поколения, прототипом которых является литий. Двадцать лет спустя в психиатрическую практику вошло II поколение нормотимических средств.

В упомянутой выше статье Дж. Кейда можно выделить два важных момента. Во-первых, автор описывает лечебный эффект лития у пациентов, находящихся в маниакальном состоянии. У пациентов с хроническими маниакальными симптомами можно было иногда, ввиду рекуррентного характера течения биполярного расстройства, предположить возможность спонтанной ремиссии этих симптомов, не связанной с лечением литием. У пациентов же с острым маниакальным эпизодом, получавших лечение литием, улучшение психического состояния, иногда очень показательное, невозможно было объяснить ничем иным, кроме как терапевтическим эффектом этого препарата. Два года спустя наблюдение Дж. Кейда об антиманиакальном действии лития подтвердили другие австралийские ученые²⁷⁵. А пять лет спустя датский психиатр Могенс Скоу, герой одной из следующих глав этой книги, отметил антиманиакальное действие лития на выборке более чем из 30 пациентов, пользуясь методом плацебо для проверки эффективности лечения³⁹³.

Во второй части работы Дж. Кейд задался следующим вопросом: если считать достоверно установленным фактом специфическое лечебное действие лития при маниакальных состояниях, то не может ли дефицит этого химического элемента иметь отношение к патогенезу маниакальных состояний? Это рассуждение Дж. Кейда относительно возможной роли дефицита лития в патогенезе маниакальных состояний (и в целом психических нарушений) и вероятной биологической роли лития как

микроэлемента, важного для поддержания психического здоровья, — сугубо умозрительное. Более поздние исследования концентрации эндогенного лития в человеческом организме доказали, что она является очень низкой: несколько микромолей на 1 литр плазмы крови²²⁹. Между тем концентрация лития в плазме крови, достигаемая при применении терапевтических доз препаратов лития, примерно в 200 раз выше. В связи с этим можно предположить, что исходная концентрация эндогенного лития до начала лечения не имеет существенного значения для успешности процесса лечения солями этого элемента и что лечебный эффект солей лития при мании не связан с восполнением дефицита этого элемента в организме пациента. Тем не менее предположение Дж. Кейда о патогенетическом значении дефицита лития для развития некоторых психических нарушений нашло частичное подтверждение в XXI веке, когда было обнаружено, что следовые концентрации эндогенного лития в плазме крови все-таки могут иметь значение для некоторых аспектов психического здоровья человека. Мы будем об этом говорить в 16-й и 20-й главах книги.

Однако в действительности Дж. Кейд не был первым среди врачей, описывавших влияние лития на психические функции человека. Впервые этот факт был открыт во второй половине XIX века, когда датский врач профессор Карл Ланге описал применение карбоната лития в лечении рекуррентной депрессии²²³. В этот же исторический период американский врач Уильям Хэммонд проводил успешные опыты по применению бромида лития у пациентов, находившихся в маниакальном состоянии¹⁵⁰. Более того, можно даже утверждать, что терапевтический эффект солей лития при психических расстройствах был эмпирически обнаружен задолго до открытия химиками самого лития как отдельного химического элемента. Так, если вернуться во времена античности и вспомнить советы жившего во II веке нашей эры знаменитого римского медика Сорана Эфесского, то мы обнаружим, что он рекомендовал для лечения психических расстройств щелочные минеральные воды из определенных источников, которые, как гораздо позднее оказалось, содержали большое количество ионов лития¹²⁹.

Публикация Дж. Кейда стала причиной того, что уже на протяжении 70 лет использование солей лития при аффективных расстройствах, протекающих с периодическими нарушениями

настроения и активности, является объектом усиленных экспериментальных и клинических исследований. Важным событием, касающимся изучения лечебного эффекта лития, было установление факта полезного действия этого иона как на продолжительность и тяжесть течения острых аффективных эпизодов обоого знака, так и на частоту, продолжительность и тяжесть повторных эпизодов аффективных расстройств, то есть установление того факта, что ионы лития способны предотвращать, смягчать или укорачивать рецидивы как маний, так и депрессий. Первая статья, описывающая профилактическое действие солей лития при аффективных расстройствах, опубликована в 1963 году, а ее автором был британский психиатр Джефффри Хартиган (Geoffrey Hartigan)¹⁵³.

Литий — это один из трех первых элементов, которые появились в самом начале существования нашей Вселенной, в первые наносекунды после Большого взрыва, химический элемент с порядковым номером 3 в периодической системе Менделеева. Тот факт, что такой простой катион может настолько мощно действовать на человеческую психику, особенно в терапевтическом контексте психиатрии, до сих пор остается великой загадкой современной науки. Большинство психиатров согласны с тем, что и сегодня, спустя 70 лет после публикации Дж. Кейда, литий остается одним из важнейших лекарств в психиатрии. Многие считают также, что в лечении пациентов с аффективными расстройствами литий сегодня применяют недостаточно часто и что при адекватном, соответствующем реальным потребностям этих пациентов использовании лития значительно большее число больных могло бы получить эффективную помощь. В этой книге мы попробуем понять феномен лития в психиатрии как с теоретической, так и с практической точки зрения. В первой главе автор хотел бы описать лечебное действие лития в контексте так называемой дихотомии психических расстройств Крепелина, введение которой опередило на 50 лет знаменитую работу Дж. Кейда об антиманиакальном действии лития.

Как уже говорилось, за полстолетия до публикации Кейда, ровно 120 лет тому назад, вышло в свет шестое издание «Учебника психиатрии», автором которого был великий немецкий психиатр Эмиль Крепелин, в то время «первый профессор» (заведующий кафедрой) психиатрии и заведующий психиатрической клиникой Гейдельбергского университета. В этой книге



Рис. 1. Эмиль Крепелин (1856–1926), выдающийся немецкий психиатр, создатель фундаментального разделения психических расстройств на группы *dementia praecox* и *manisch-depressives Irresein*

Э. Крепелин ввел фундаментальное дихотомическое разделение основных психических расстройств, которое стало определяющим для всей психиатрической диагностики и всех систем классификации психических расстройств и сохраняло эту свою определяющую роль на протяжении всего XX века. Некоторые же элементы введенной Э. Крепелином классификации психических расстройств остаются в силе и по сей день²¹². В зависимости от того, является ли болезнь хронической или периодической, Э. Крепелин выделил две группы психических расстройств. Первую группу, к которой он причислил пациентов с хроническим течением болезни и постепенным ухудшением познавательных функций, он назвал *dementia praecox* («преждевременное слабоумие»). Двенадцать лет спустя швейцарский психиатр Ойген Блейлер предложил для диагностики этой группы пациентов использовать название «шизофрения», которое употребляется и сегодня⁵¹. Вторую же группу пациентов, отличающуюся периодичностью течения болезни и относительной сохранностью познавательных процессов, Крепелин назвал *manisch-depressives Irresein* («маниакально-депрессивное помешательство или расстройство»). У пациентов с этой группой расстройств периодически наблюдались расстройства настроения и уровня активности с внешне абсолютно противоположными проявлениями, то есть маниакальные и депрессивные эпизоды. В современной терминологии такие психопатологические синдромы отвечают понятию «аффективных расстройств», что на английском языке называют также *mood disorders*. Стоит отметить, что к *manisch-depressives Irresein* Э. Крепелин причислял как периодические депрессии, так и расстройства с чередующимися маниакальными и депрессивными эпизодами, то есть он не проводил различия между униполярным и биполярным характером течения болезни (это различие было введено позднее и не им). Для

пациентов с биполярным течением болезни со времен Э. Крепелина вошло в употребление название «маниакально-депрессивный психоз».

Изначальная дихотомия Крепелина была весьма жесткой и не подразумевала возможности существования каких-либо промежуточных или переходных форм между этими двумя группами психических расстройств. Однако в более поздний период жизни Э. Крепелин признавал существование группы пациентов, которых невозможно причислить к одной из вышеупомянутых групп²¹³. Как будто в подтверждение этого, сравнительно скоро после введения Э. Крепелином знаменитой дихотомии была сформулирована концепция «шизоаффективного психоза». Сам этот термин был введен в 1933 году аме-



Рис 2. Джейкоб Казанин (1897–1946), американский психиатр русского происхождения, автор концепции шизоаффективного психоза

риканским психиатром русского происхождения Джейкобом Казанином (Jacob Kasanin, 1897–1946). Согласно Дж. Казанину, шизоаффективный психоз, подобно биполярному аффективному расстройству («маниакально-депрессивному психозу»), протекает периодически, но в нем присутствуют симптомы как аффективного расстройства, так и шизофрении¹⁸⁹.

В истории психиатрической классификации XX века знаменательным событием было подразделение всей группы аффективных расстройств на униполярные депрессивные и биполярные. Предтечей этого подхода, учитывающего феноменологическую полярность аффективных расстройств, был немецкий психиатр Карл Клейст (Karl Kleist, 1879–1960). Именно он впервые стал различать униполярные (нем. *einpolig*) и биполярные (нем. *zweipolig*) аффективные расстройства. Другой же немецкий психиатр, Карл Леонгард (Karl Leonhard, 1904–1988), чрезвычайно подробно описал разновидности периодических аффективных расстройств, которые он называл «фазовыми» и «циклоидными» психозами. При этом среди биполярных психозов К. Леонгард выделял маниакально-депрессивный и циклоидный, а среди униполярных — меланхолию, депрессию, эйфорию и манию²³⁰.

Предпосылкой для того, чтобы признать диагностически и прогностически важным, а также полезным для определения правильной терапевтической стратегии и тактики концептуальное различие биполярного аффективного расстройства и униполярного депрессивного, стали наблюдения и исследования личностных черт пациентов с этими расстройствами. Уже в 20-е годы XX века в работе, посвященной изучению различий физических и характерологических черт у пациентов с шизофренией и маниакально-депрессивным психозом, немецкий психиатр Эрнст Кречмер (Ernst Kretschmer, 1888–1964) начал употреблять термин «циклотимия». В его понимании этот термин обозначал определенный профиль личности, предрасполагающий к развитию маниакально-депрессивного психоза²¹⁷. Более чем 40 лет спустя немецкий психиатр Губертус Телленбах (Hubertus Tellenbach, 1914–1994) ввел концепцию личности с преобладающим депрессивным компонентом, которую назвал *typus melancholicus* («меланхолический тип личности»). Согласно его концепции, люди с таким типом личности (или, как мы сказали бы сегодня, с гипотимным темпераментом) должны быть предрасположены к развитию «униполярных» депрессивных состояний⁴⁴⁰.

Однако заслуга окончательного утверждения в психиатрии идеи о целесообразности и практической полезности проведения различия между биполярным аффективным расстройством и униполярным депрессивным принадлежит двум другим замечательным ученым: швейцарскому психиатру Жюлю Ангсту (Jules Angst, 1926) и итальянцу Карло Перрису (Carlo Perris, 1928–2000), работавшему в Швеции. В 1966 году были опубликованы результаты их многолетних исследований. Оба они, независимо друг от друга, сумели доказать различный характер наследования особенностей течения психических расстройств в семьях пациентов с униполярным и биполярным типами аффективных расстройств^{11, 298}. Они независимо друг от друга обнаружили тот факт, что среди близких родственников (1-й и 2-й степени родства) пациентов, страдающих униполярным депрессивным расстройством, с повышенной частотой встречались другие случаи униполярных депрессивных, но не биполярных аффективных расстройств. Напротив, среди родственников 1-й и 2-й степени родства пациентов, страдающих биполярным аффективным расстройством, с повышенной частотой выявлялись случаи именно биполярного аффективного расстройства, а также некоторых

других психических расстройств (включая униполярные депрессивные расстройства). При этом общая распространенность психических расстройств в семьях пациентов с биполярным аффективным расстройством оказалась значительно выше, чем в семьях пациентов с униполярным депрессивным расстройством. По мнению обоих авторов, это могло означать, что униполярное депрессивное и биполярное аффективное расстройства представляют собой разные нозологии, разные клинические сущности, имеющие разную (хотя и частично перекрывающуюся) генетическую основу, а также различную степень семейной генетической предрасположенности к их развитию (*familial genetic load*). В рамках этой концепции введенное этими авторами новое понятие «биполярное аффективное расстройство» соответствовало уже существовавшему, введенному еще Э. Крепелином понятию «маниакально-депрессивный психоз». Под униполярным же депрессивным расстройством оба автора подразумевали рецидивирующие депрессивные состояния, но без эпизодов мании или гипомании. Таким образом, диагностическим критерием, позволяющим отличить биполярное аффективное расстройство от униполярного депрессивного, становилось наличие маниакальных или гипоманиакальных состояний (на момент осмотра или в анамнезе), причем как у самого пациента, так и у его ближайших родственников (1-й и 2-й степени родства).

Карло Перрис занимался также изучением проблемы так называемых циклоидных психозов²⁹⁹, о которых мы уже говорили в контексте исследований Карла Леонгарда: острых аффективно-бредовых психозов, часто имеющих биполярное течение и весьма полиморфную клиническую картину, синдромально и феноменологически часто весьма сходных с острыми приступами шизофрении и предположительно могущих занимать в диагностической классификации некое промежуточное место между шизофренией и аффективными расстройствами. Он даже сформулировал и предложил диагностические критерии для циклоидного психоза. Согласно его концепции, циклоидные психозы — это острые психотические состояния с полиморфной клинической картиной и коротким течением, сопровождающиеся симптомами аффективных нарушений и иногда также симптомами нарушения сознания³⁰⁰. Перрис надеялся, что в готовившейся в то время международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) циклоидный психоз найдет свое место в качестве

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Глава 1. Разделение психических расстройств Крепелина и позиция автора книги	8
Глава 2. Рождение Вселенной, Античность, XIX век и первая половина XX века.....	26
Глава 3. Джон Кейд и австралийский мотив.....	38
Глава 4. Могенс Скоу — бесспорный лидер терапии литием.....	49
Глава 5. Аффективные расстройства: униполярное (рекуррентная депрессия) и биполярное (маниакально-депрессивное).....	64
Глава 6. Антидепрессивные, антиманиакальные и нормотимические средства. Литий — прототип нормотимического средства.....	88
Глава 7. Что происходит с литием в человеческом организме и как он действует на биохимические процессы.....	98
Глава 8. Начало применения лития в лечении аффективных расстройств.....	111
Глава 9. Действия в случае мании, депрессии и потенцияция действия антидепрессивных средств.....	114
Глава 10. Литий — оптимальное нормотимическое средство в профилактике рецидивов аффективных расстройств.....	122

Глава 11. Детерминанты профилактической эффективности лития. <i>Excellent lithium responders</i>	130
Глава 12. Нежелательные эффекты, вызванные применением лития, и действия в случае их появления	138
Глава 13. Фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия лития с другими средствами	145
Глава 14. Литий и другие нормотимические средства: вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, клозапин, оланзапин, кветиапин, арипипразол, рisperидон	148
Глава 15. Применение лития во время беременности и после родов	166
Глава 16. Литий как средство профилактики самоубийств	172
Глава 17. Литий как противовирусное и иммуномодулирующее средство	181
Глава 18. Влияние лития на когнитивные функции и связанные с этим факторы	186
Глава 19. Литий как нейропротекторное средство	191
Глава 20. Можно ли применять литий в лечении нейродегенеративных заболеваний?	195
Глава 21. Другие возможности использования лития в психиатрии и вне ее	202
Глава 22. Пособия, журналы, конференции, IGSLI, ConLiGen	206
Глава 23. Литература и искусство	212
Глава 24. Субъективные итоги «литиевого пути» автора книги	222
Глава 25. 70 лет применения лития в современной психиатрии и дальнейшие перспективы	231
Список литературы	236