

Диагностика и лечение депрессий в неврологической практике. Современное состояние проблемы

М. Ю. Дробижев, О. В. Воробьева
Московская медицинская академия им. И. Сеченова

Результаты изучения практики лечения депрессивных состояний в амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждениях общемедицинской сети свидетельствуют об ограничительной тактике использования антидепрессантов, что в значительной мере отличается от известных рекомендаций ВОЗ [1]. Такая ограничительная тактика имеет, по крайней мере, два аспекта — достаточно редкое назначение тимолептиков, а также их применение в низких дозах, зачастую не достигающих уровня терапевтических. Для иллюстрации указанных положений целесообразно обратиться к результатам отечественных и зарубежных фармакоэпидемиологических исследований. Одной из таких работ является программа КОМПАС [2]. Всего в программу включено 10541 пациентов (6559 женщин, 3982 мужчины, средний возраст — $48,3 \pm 0,16$ лет), наблюдающихся терапевтами, кардиологами и неврологами в поликлиниках, больницах, госпиталях, городских, областных и республиканских диспансерах, клинических отделениях научно-исследовательских центров в 35 городах России.

Из числа лиц с эпидемиологическим диагнозом депрессии в амбулаторной практике (набравших более 18 баллов по шкале депрессий Центра эпидемиологических исследований) лечение получали 72,2% больных [3]. Однако применялись, как правило, медикаментозные средства растительного происхождения (валериана, зверобой, ново пассит и др. — 53,7% от всех назначений) и транквилизаторы (36,3% от всех назначений). Антидепрессанты принимали лишь 8,7% больных депрессиями (иными словами более 90% больных депрессий в общесоматической сети не получают этих препаратов).

Во многом аналогичные данные приводятся и в зарубежных публикациях. Так, в крупном фармакоэпидемиологическом исследовании, охватившем 6 европейских стран (Бельгию, Францию, Германию, Италию, Нидерланды, Испанию), показано, что 79,8% больных, наблюдавшихся в течение года с диагнозом большой депрессии, не получают антидепрессан-

ты [4]. Почти 35% больных с депрессивными состояниями в общемедицинской сети Италии вообще не лечатся по поводу аффективного расстройства [5].

Переходя теперь к используемым дозировкам антидепрессантов, необходимо указать, что если тимолептики все же назначаются, то, как правило, применяются достаточно низкие суточные дозы. Так, в современных исследованиях, выполненных в Новой Зеландии [6] и Австралии [7] получены данные о том, что дозы ТЦА, как правило, не достигают уровня рекомендованного ВОЗ (таблица). Соответствующие дозировки СИОЗС и некоторых других антидепрессантов, хотя и находятся в пределах терапевтического диапазона, близки к его нижней границе (табл. 1).

От представленного подхода к назначению антидепрессантов не очень отличается и тактика лечения депрессий в неврологической практике. Так, в уже упомянутом исследовании Компас установлено, что неврологи лишь не намного чаще, чем другие специалисты (терапевты, кардиологи), назначают какую-либо терапию по поводу депрессивных состояний вообще (74,0%, против 67,2% и 67,8%, соответственно) и тимолептики, в частности (14,1% против 7,2% и 6,5%, соответственно).

Таблица Средние и медианы суточных доз антидепрессантов (мг) используемых при лечении депрессий в Австралии

Суточные дозы антидепрессантов	Средняя	Медиана
Амитриптилин	65,0	50
Дотиепин	82,2	75
Доксепин	60,6	50
Сертралин	72,4	50
Пароксетин	23,0	20
Циталопрам	23,5	20
Нефазодон	370,6	300
Венлафаксин	121,6	75

Подробный анализ ограничительной тактики использования антидепрессантов выходит за рамки настоящей публикации. Тем не менее, можно предположить, что сложившаяся ситуация связано не только с особенностями организации здравоохранения (а следовательно — потенциальным возможностям решить те задачи, которые стоят перед специалистами.), но и с недостаточно ясным представлением неврологов о рассматриваемом расстройстве и его лечении. Между тем наиболее современная генная гипотеза формирования депрессий во многом сопоставима с представлениями о патологии ЦНС, наблюдаемой неврологами при заболеваниях, сопровождающихся процессами апоптоза (Болезнь Паркинсона, Болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания). Считается, в частности, что депрессия возникает из-за изменения работы критически важных генов, деятельность которых модулируется нейротрансммитерами (серотонином, норадреналином и дофамином). При этом гены перестают «выдавать команду» на синтез нейротрофических факторов, необходимых для нормального функционирования нейронов. Соответственно не случайно, что полученные на постмортальном материале мозга больных аффективными расстройствами находки свидетельствуют о том, что у них, по сравнению с нормой, уменьшены объем и толщина ростральной орбито-фронтальной коры, префронтальной коры, коры переднего отдела поясной и парагиппокампальной извилины, а также объем базальных ганглиев и п.ассумбенса [8]. Кроме того, отмечается снижение размеров и плотности упаковки пирамидных, непиримидных и вставочных нейронов в ростральной орбито-фронтальной, префронтальной и передней цингулярной коре, а также клеток зубчатой извилины и пирамидных нейронов поля СА3 гиппокампа. Выявляется также уменьшение числа, плотности и размеров глиальных клеток в каудальной орбито-фронтальной, дорсолатеральной префронтальной и передней цингулярной коре, а также в миндалине.

Благодаря развитию методов прижизненной структурной нейровизуализации головного мозга человека (рентгеновской компьютерной томографии — КТ, магнитно-резонансной томографии — МРТ), показано, что нейроморфологические находки не являются артефактами. Установлено что, при аффективных расстройствах расширены боковые и 3-й желудочки мозга, уменьшен объем серого вещества в лобной, орбито-фронтальной, медиальной префронтальной, височной и теменной зонах коры, вентральном стриатуме и в гиппокампе [9]. Наконец, по данным функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссион-

ной томографии — ПЭТ, функциональной магнитно-резонансной спектроскопии — фМРТ, однофотонной эмиссионной томографии — ОФЭТ или SPECT), у больных депрессией снижены локальный мозговой кровоток и метаболизм глюкозы в лимбических структурах и в префронтальной коре.

Столь же понятны в свете изложенной гипотезы представления о механизме действия антидепрессантов. Считается, что эти препараты не независимо от того, как они действуют первоначально, в конечном итоге заставляют активизироваться критические гены, необходимые для нормального функционирования нейрона.

Переходя теперь к современным возможностям выявления депрессивных состояний, необходимо указать, что в современных классификациях (и в частности в МКБ-10) разработаны валидные критерии диагностики рассматриваемых расстройств. При этом центральное место в систематике аффективной патологии занимает одна единственная категория «депрессивный эпизод» (дальнейшие уточнения предусматривают лишь выявление варианта течения депрессии (рекуррентная — повторяющаяся депрессия, биполярное расстройство, характеризующееся сменой депрессивных и маниакальных фаз и т.д.)), основные диагностические критерии которой не столь уж многочисленны:

Основные симптомы:

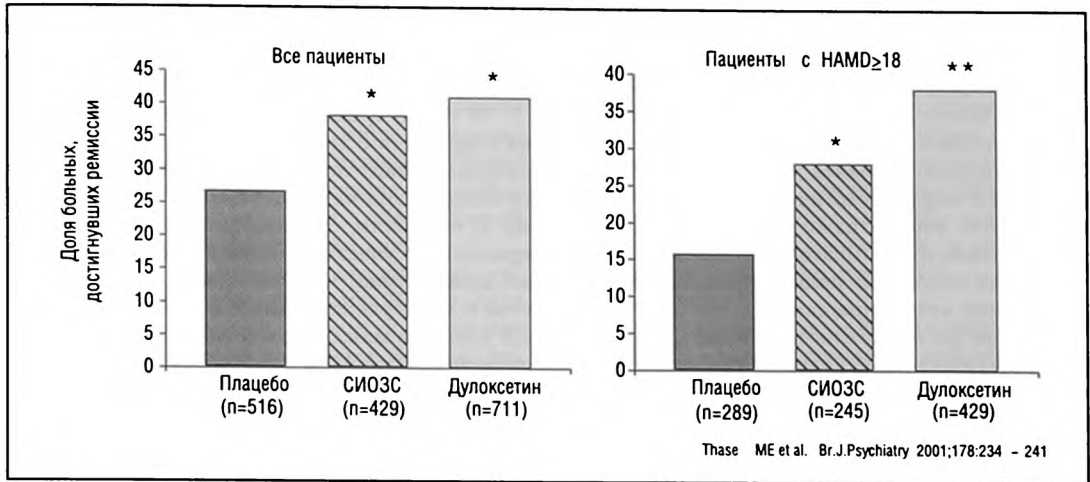
- снижение настроения, очевидное по сравнению с присущей пациенту нормой, преобладающее почти ежедневно и большую часть дня и продолжающееся не менее 2 недель вне зависимости от ситуации;
- отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями;
- снижение энергии и повышенная утомляемость.

Дополнительные симптомы:

- сниженная способность к сосредоточению и вниманию;
- снижение самооценки и чувство неуверенности в себе;
- идеи виновности и самоуничтожения депрессиях);
- мрачное и пессимистическое видение будущего;
- идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства;
- нарушенный сон;
- нарушенный аппетит.

Причем для достоверного установления диагноза вполне достаточно наличия любых 2 основных и 2 дополнительных симптомов. Считается, что надежная диагностика депрессий

Рисунок 1. Сравнение антидепрессантов двойного и селективного действия: обобщенный анализ шести клинических исследований по дулоксетину в сравнении с СИОЗС в фиксированной дозе 60 мг/сут.



Примечание. * — Плацебо < СИОЗС < дулоксетин;

** — Плацебо < СИОЗС < дулоксетин СИОЗС: флуоксетин и пароксетин (20 мг/сут.)

возможна не только при выявлении указанных симптомов, но и при использовании шкал. Так, в уже упомянутой выше программе КОМПАС пациенту предлагалось заполнить краткую шкалу депрессий Центра эпидемиологических исследований США — Center for Epidemiologic Studies — Depression (CES-D), и надежность, чувствительность и специфичность которой были установлены в ходе отечественного исследования [10]. Существуют и другие шкалы, обеспечивающие надежную диагностику депрессий.

Для выявления депрессивных расстройств можно использовать и некоторые клинические особенности этих состояний, наблюдающихся наблюдающиеся в неврологической практике. Известно, что депрессии в этом сегменте здравоохранения часто маскируются (отсюда маскированные депрессии) соматизированными жалобами (отсюда соматизированные депрессии). Такие пациенты говорят, не столько о сниженном настроении, сколько о болях, нарушениях сна, утомляемости, изменении аппетита, вегетативных расстройствах. Однако клинические особенности таких жалоб легко узнаваемы. Если депрессивное состояние скрывается под «маской» боли, то она может локализоваться практически в любой части тела [11]. Характерны кардиалгии — ноющие или щемящие боли в верхушечной или прекардиальной области, слабой или умеренной интенсивности, длительностью до нескольких часов, часто сопровождающаяся ощущениями «проколов» той же локализации, а также жжение в прекардиальной или парастеральной области,

сопровождающаяся гипералгией межреберных промежутков [12]. Весьма типичной маской депрессии являются стойкие абдоминалгии [13]. Эти боли носят характер диффузных тупых, постоянных ощущений, охватывают несколько отделов живота, отличаются упорством и выраженностью. В 70% случаев боль сопровождается нарушением моторики кишечника (понос или запор). Возможна атипичная проекция болевых ощущений, не совпадающая с анатомическим расположением толстого кишечника. Среди алгических масок депрессии — эссенциальная головная боль [14]. Она характеризуется как ноющая, монотонная, распирающая, давящая или стягивающая с ощущением давления вокруг или позади глаз. Как правило, такие боли локализованы в затылочной, височной или лобной области.

К алгическим маскам депрессии относят также — пульсирующие, сверлящие, ноющие ощущения, одно- или двухсторонние, диффузные, локализующиеся в области верхней и нижней челюсти, лба, щек, вокруг рта [15]. Как правило, распространение болевых ощущений не соответствует зонам иннервации. Боли мигрируют по всей поверхности лица, отличаются значительной продолжительностью (недели, месяцы и даже годы), упорным течением. Разновидностями лицевых болевых ощущений являются глоссалгия и стоматалгия, локализующиеся в соответствующих участках ротовой полости (язык, десны, слизистая рта и глотки).

Причины появления указанных масок депрессии также вполне понятны. Устойчивая

связь депрессии и хронической боли с патофизиологической точки зрения объясняется тем, что дефицит моноаминов (норадреналина и серотонина) играет значительную роль в возникновении, как депрессии, так и ощущения боли. Считается, что серотонинергические и норадренергические проекции спинного мозга модулируют болевые ощущения, являясь важной составляющей антиноцицептивной системы. Восстановление баланса между серотонинергической и норадренергической медиацией может играть весьма важную роль в редукции болевых симптомов. Поэтому хроническая боль, также как депрессия, является показанием для назначения антидепрессантов.

Одной из возможных причин «ограничительной» практики использования антидепрессантов является неуверенность врачей в эффективности и переносимости антидепрессантов. Между тем, многие современные антидепрессанты демонстрируют высокую антидепрессивную активность, не сопряженную с неблагоприятными явлениями. Для иллюстрации этого положения приведем лишь несколько примеров, связанных дулоксетином (Симбалта) (выбор этого примера связан отнюдь не с исключительностью данного препарата, а всего лишь с тем обстоятельством, что он вошел в нашей стране лишь в прошлом году и, соответственно, не так известен практикующим врачам). Этот препарат, в дозе 60 мг в сут. демонстрирует большую активность при лечении депрессии, нежели такие уже ставшие традиционными антидепрессанты как флуоксетин и пароксетин (рис. 1).

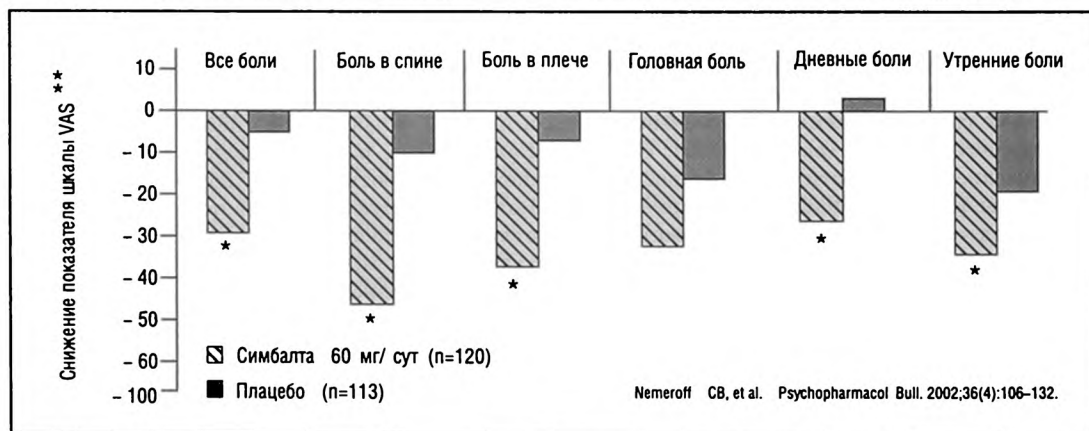
Причем, это преимущество дулоксетина особенно выражено при среднетяжелых и тяжелых депрессиях (HAM-D \geq 18). Более того, клинические исследования показали, что терапевтический эффект дулоксетина распр-

страняется и на болевые симптомы, ассоциированные с депрессией. Нормализуя обмен норадреналина и серотонина, препарат демонстрирует клинически самостоятельное анальгезирующее действие. При этом у больных депрессий отмечается значительная редукция болей различной локализации (рис. 2).

В то же время эффективность дулоксетина сопряжена с хорошей переносимостью. Так, антидепрессант не оказывает неблагоприятного воздействия на сердечно-сосудистую систему. В частности, средняя (для всех пациентов, принявших участие в клинических испытаниях дулоксетина) частота пульса в положении стоя и лежа увеличивалась всего лишь на 1,6 и 1,8 ударов в мин., соответственно [16]. Прирост систолического АД и вовсе составил 1 мм рт.ст. Дулоксетин не оказывает существенного влияния и на такие важные в аспекте формирования нарушения ритма сердца и его проводимости как QTc, PR и QRS.

Рассматриваемый антидепрессант практически не влияет на мочеполовую систему. Так, из значительного числа больных (более 2000), охваченных клиническими испытаниями препарата при лечении различных расстройств лишь у 20 отмечены жалобы на затрудненное мочеиспускание [17]. При этом, однако, ни в одном из случаев не потребовалась катетеризация мочевого пузыря. Более того, дулоксетин, в силу способности модулировать регулирующее действие глутамата на процессы мочеиспускания, использовался при лечении связанного со стрессом недержания мочи у женщин (этот синдром характеризуется повышенной склонностью к мочеиспусканию на фоне даже незначительного физического напряжения (кашель, чиханье и т.д.)). При этом ни у одной из этих достаточно стигматизированных пациенток

Рисунок 2. Дулоксетин в дозе 60 мг/сут. — влияние на соматические симптомы депрессии



Примечание. * — $p < 0,5$. ** — VAS = Визуальная аналоговая шкала.

(всего 2301 случая) не выявлено случаев задержки мочи. Наконец, препарат назначался 72 больным с гиперплазией простаты. При этом лишь у двух из них отмечены жалобы на затрудненное мочеиспускание. Однако, ни в одном из случаев катетеризация мочевого пузыря не потребовалась. Соответственно, в отличие от милнаципрапа при назначении дулоксетина рекомендуется лишь осторожность при назначении этого препарата больным с доброкачественной гиперплазией предстательной железы или обструкцией мочевыводящих путей другого генеза.

Столь же ограничено и воздействие дулоксетина на половую функцию. Так, в ходе клинических испытаний препарата у больных с большим депрессивным расстройством, половая дисфункция отмечалась сравнительно редко: снижение либидо у 4,1% обследованных, нарушения эякуляции у 2,7%, нарушения эрекции у 2,5% [18]. Причем эти неблагоприятные явления отмечались у больных, принимавших антидепрессант с той же частотой,

что и у пациентов, получавших плацебо. Иными словами, очень высока вероятность того, что рассмотренные нарушения не были связаны с приемом дулоксетина.

Прием дулоксетина, практически не влияет на вес. По данным опубликованных исследований (до 9 недель терапии) дулоксетин вызывает небольшое, но статистически достоверное снижение веса (примерно на 1 кг) в сравнении с плацебо [19]. Однако через 1 год приема дулоксетина отмечалось увеличение веса на 1.1 kg. Т.е. в начале лечения дулоксетин наблюдалось снижение веса, а при продолжении приема этого препарата — небольшое увеличение веса.

Представленные данные свидетельствуют, что депрессивные расстройства, наблюдающиеся в неврологической практике, могут своевременно диагностироваться и эффективно купироваться. Усилия специалистов должны быть направлены на обучение врачей методам распознавания депрессий, способам осуществления их лечения.

Литература

- World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs, 2001. Oslo:WHO, 2000.
- Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Шальнова С.А., Погосова Г.В. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС Кардиология N1 2004; 1: 48-54.
- Андрющенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общей медицинской практике Журн. Неврол. и Психиатр. им. С.С. Корсакова 2003;103: 5: 11-18.
- Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED) project Acta Psychiatr Scand 2004; 109 (Suppl. 420): 55-64.
- Balestrieri M., Carta M.G., Leonetti S., Sebastiani G., Starace F., Bellantuono C. Recognition of depression and appropriateness of antidepressant treatment in Italian primary care. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol (2004) 39: 171-176.
- Kairuz T, Truter I, Hugo J, Foxcroft C. Prescribing patterns of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants among a sample of adolescents and young adults. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003 Jul-Aug; 12(5): 379-82.
- McManus P, Mant A, Mitchell P, Britt H, Dudley J. Use of antidepressants by general practitioners and psychiatrists in Australia. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2003; 37: 184-189.
- Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R., Staib L.H., Miller H.L., Charney D.S. Hippocampal volume reduction in major depression. Am J Psychiatry 2000; 157: 115-118.
- Manji H.K., Duman R.S. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorder: implications for the development of novel therapeutics. Psychopharmacol Bull 2001; 35: 5-49.
- Андрющенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общей медицинской практике Журн. Неврол. и Психиатр. им. С.С. Корсакова 2003; 103: 5: 11-18.
- Вознесенская Т.Г. и др. Депрессии в неврологической практике. М 1998; 56-70.
- Хэглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. М., Издательство «Триада-Х», 2001. — 800 с.
- Sanz de la Garza CL, Gamez Guerrero S, Serrano Guerra E, and Gutierrez Casares JR, Recurrent abdominal pain in primary care: study of functional recurrent abdominal pain. An Esp Pediatr, November 1, 2000; 53(5): 458-68. Sperber AD, Drossman DA, Chronic Functional Abdominal Pain (CFAP). Curr Treat Options Gastroenterol, August 1, 2000; 3(4): 315-328.
- Гхайер Д., Головная боль. В кн. Неврология. Под редакцией М. Самуэльса. Пер. с англ. — М., Практика, 1997. -640 с.
- Gundel H, Ladwig KH, Wolowski A, Fischer A, Grubl A, Marten-Mittag B, Kolk A, Scheutzel P, Hammes M, Neff A, Psychic and somatic findings in jaw or facial pain of unclear origin. Comparison of patients with severe and mild symptoms. Schmerz, June 1, 2002; 16(4): 285-93.
- Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. J Clin Psychopharmacol. 2005 Apr; 25(2): 132-40.
- Viktrup L, Pangallo BA, Detke MJ, Zinner NR. Urinary Side Effects of Duloxetine in the Treatment of Depression and Stress Urinary Incontinence. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004; 6(2): 65-73.
- Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. J Clin Psychiatry. 2002 Mar; 63(3): 225-31.
- Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. J Clin Psychopharmacol. 2005 Apr; 25(2): 132-40.