



Всемирная Психиатрическая Ассоциация

Образовательная программа
по депрессивным расстройствам
(редакция 2008 г.)

Том 2

Депрессия и соматические заболевания

Перевод на русский язык выполнен
в Московском НИИ Психиатрии под редакцией
профессора В. Н. Краснова

Москва — 2010

ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА ПО ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВАМ

Редакция 2008 года

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Mario Maj, Norman Sartorius, Allan Tasman и Oye Gureje

РАБОЧАЯ ГРУППА, ОТВЕЧАЮЩАЯ ЗА ПРОВЕРКУ И ОБНОВЛЕНИЕ МАТЕРИАЛОВ

N. Sartorius (сопредседатель)

A. Tasman (сопредседатель)

M. Benyakar

E. Chiu

H. Chiu

S. Douki

L. Gask

D. Goldberg

O. Gureje

S.V. Ivanov

S. Kanba

M. Kastrup

M. Maj

M. Riba

S. Tyano

D. Wasserman

КОНСУЛЬТАНТЫ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

J.J. Lopez-Ibor

F. Lieh Mak

A. Okasha

E. Paykel

C. Stefanis

УЧАСТНИКИ ПРЕДЫДУЩЕГО ИЗДАНИЯ

Управляющий комитет

C.N. Stefanis

L.J. Judd

J.J. Lopez-Ibor

E.S. Paykel

Комитеты по планированию и утверждению

M. Abou-Saleh

S. Chaturvedi

F. Creed

L. Harmati

L. Howard

S. Kaaya

N. Kadiri

C.L.E. Katona

M. Keshevan

C. Kumar

F. Lieh-Mak

D. Moussaoui

G. Parker

C. Pull

Z. Rihmer

M.M. Robertson

ТОМ 2

Депрессия и соматические заболевания

РЕДАКТОРЫ ТОМА

Michelle Riba, M.D. и Luigi Grassi, M.D

АВТОРЫ ТОМА

Глава 1: Rodolfo Fahrner, M.D., PhD; Prof. Francis Creed; Luigi Grassi, M.D.

Глава 2: Constantine G. Lyketsos, M.D., MHS

Глава 3: Lawson Wulsin, MD

Глава 4: Sheila Marcus, M.D.

Глава 5: Prof. Stanislav Ivanov

Глава 6: Luigi Grassi, M.D. и Michelle Riba, M.D.

Глава 7: Professor Francis Creed и Santosh Chaturvedi, M.D., MRCPsych

Глава 8: Francine Cournos, M.D., Karen McKinnon, M.A. и Mark Bradley, M.D.

Глава 9: Hayley Pessin, Ph.D; Wendy G. Lichtenthal, Ph.D; Emily Sachs, M.A.; William Breitbart, M.D.

Глава 10: Kirk J. Brower, M.D.

КОЛЛЕКТИВ ПЕРЕВОДЧИКОВ

Алфимов П.В., Боброва М.А., Гомозова А.К., Карпенко О.А., Курсаков А.А., Образцова Л.В., Орлова М.А., Семиглазова М.В., Срывкова К.А., Фролов А.М., Шлеин Д.В.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1 Депрессивные расстройства при соматической патологии: распространенность, патогенез, диагностика	- 5 -
Глава 2 Депрессивные расстройства у неврологических пациентов.....	- 35 -
Глава 3 Депрессивные расстройства и сердечно-сосудистая патология	- 46 -
Глава 4 Депрессивные расстройства в акушерской и гинекологической практике	- 58 -
Глава 5 Депрессивные расстройства у пациентов с эндокринной патологией	- 77 -
Глава 6 Депрессивные расстройства в онкологической практике	- 86 -
Глава 7 Депрессивные расстройства при других соматических заболеваниях	- 106 -
Глава 8 Депрессия и вирус иммунодефицита человека	- 119 -
Глава 9 Депрессивные расстройства и боль	- 129 -
Глава 10 Депрессии и расстройства, вызванные употреблением ПАВ	- 150 -

Глава 1

Депрессивные расстройства при соматической патологии: распространенность, патогенез, диагностика

Rodolfo Fahrer, M.D. PhD. Professor Francis Creed; Luigi Grassi, M.D.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Депрессия — одно из самых распространенных расстройств в общей врачебной практике. Статистические данные разнятся, однако в недавнем крупном исследовании обнаружено, что средняя распространенность депрессии в первичной медицинской сети составляет 10 % (Ustun и Sartorius, 1995). Этот показатель среди амбулаторных соматических пациентов составляет 22–33 % (распространенность зависит от конкретного соматического заболевания, см. Том 1, Главу 2, «Эпидемиология и социальная значимость депрессивных расстройств»). Распространенность депрессии при отдельных соматических заболеваниях обсуждается в соответствующих главах этого тома. О распространенности депрессии при отдельных соматических заболеваниях получены крайне противоречивые данные. Это объясняется методологическими проблемами, встающими перед исследователем: размытое понятие депрессии у соматически больных, недостаток валидизированных методов оценки, социодемографическая неоднородность исследуемой популяции, недостаток подходящих контрольных групп и др.

Во многих исследованиях изучалась взаимосвязь между расстройствами настроения и характеристиками отдельных соматических заболеваний (развитие, течение, клинические проявления, смертность). Накопленные доказательные данные свидетельствуют о том, что существует биологическая двусторонняя связь между депрессией и многими соматическими заболеваниями. Предполагается, что коморбидная депрессия утяжеляет проявления соматического заболевания и функциональное состояние больного. Расстройства настроения также влияют на течение соматического заболевания (Evans et al., 2005). У депрессивных пациентов с коморбидной соматической патологией часто оказываются эффективны антидепрессанты; тем не менее, у таких больных прогноз менее благоприятный и ремиссия менее стойкая по сравнению с больными большим депрессивным расстройством (БДР) без коморбидного соматического заболевания.

Соматическое заболевание является маркером терапевтической резистентности БДР. С учетом этих находок рекомендованы две терапевтические стратегии: 1) больных с соматическими заболеваниями нужно обследовать на предмет депрессии; 2) депрессивные пациенты с коморбидным соматическим заболеванием требуют более интенсивного антидепрессивного лечения (Iosifescu, 2007).

Koike et al. (2002) показали, что соматические заболевания значительно ухудшают исход депрессии. Повышение качества антидепрессивной терапии улучшает прогноз и эффективность терапии соматического заболевания.

С помощью специализированных опросников Clarke et al. (2006) обследовали группу стационарных соматических пациентов с депрессией и выявили ряд «уникальных» симптомов, не связанных с соматическим состоянием и самим фактом госпитализации. Депрессивный опыт, переживаемый госпитализированным пациентом, хорошо укладывается в концепцию деморализации, предложенную Jerome Frank (Frank и Frank, 1996). Понятие деморализации включает чувство беспомощности, невозможности справиться с ситуацией, безнадежность и сниженную самооценку; все эти симптомы часто встречаются у госпитализированных соматических пациентов.

За последние 20 лет совершенно множество удивительных открытий, объясняющих взаимосвязь между депрессией и иммунной системой. Эти находки вывели на клинический уровень относительно новую дисциплину — психонейроиммунологию. Депрессия воздействует на многие заболевания, в чьем патогенезе имеет место иммунологическое звено; речь идет об инфекциях, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваниях (иммунологический аспект последних открыт относительно недавно). Установлено, что важнейшим компонентом коморбидности психических и соматических заболеваний является взаимодействие между нервной и иммунной системами (Irwin и Miller 2007).

Frasure-Smith и соавт. (2007) исследовали влияние депрессии на концентрацию маркеров воспаления через 2 месяца после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС). Обнаружена прогностически значимая связь между депрессией и С-реактивным белком (маркером системного воспаления); предполагается, что лечение депрессии снижает активность воспалительного процесса.

Депрессия — это угрожающее жизни заболевание. 9 из 10 пациентов с депрессией лечатся только в общей медицинской сети; до 2/3 суицидентов обращаются к врачу общей практики за 4 недели до смерти. Лечение депрессии в общей медицинской сети зачастую неадекватно (Walters et al. 2005). Причины этого кроются, например, в неправильной оценке симптомов пациентами, маскированностью депрессии, излишне частыми обращениями к врачу (Bushnell, 2004). Некоторые врачи общей практики избегают ответственности и проблем, связанных с психическим здоровьем пациентов. Зачастую у врачей просто не хватает времени, знаний и должных навыков для лечения психических расстройств.

У соматически больных и здоровых индивидов общие факторы риска развития депрессии не различаются. Депрессия чаще возникает у женщин, холостых/незамужних взрослых, у лиц, проживающих в одиночестве, а также у лиц с депрессией в анамнезе. У соматически больных также присутствуют дополнительные риски развития депрессии. Риск депрессии повышен при отдельных соматических заболеваниях, а также связан с некоторыми медикаментозными методами. Очевидно, что более тяжелым, болезненным и

инвалидизирующим заболеваниям сопутствует более тяжелая депрессия. Однако нужно помнить, что далеко не у всех соматических пациентов она развивается. Утверждение «депрессия обязательно сопутствует соматическому заболеванию» неправомерно. В таблице 1.1 приведены ключевые моменты, касающиеся взаимосвязи депрессии и соматического страдания.

Таблица 1.1

Депрессивные расстройства у пациентов с соматическим заболеванием

Ключевые моменты

- Симптомы депрессии часто встречаются у соматических больных.
- Чем выше средняя продолжительность жизни, тем выше вероятность развития депрессии в популяции.
- Коморбидная депрессия нарушает психосоциальную адаптацию, осложняет лечение и реабилитацию соматического больного.
- Вероятность суицида выше у пациентов с соматическим заболеванием (по сравнению со средним показателем в популяции); существуют заболевания с особенно высоким риском суицида (конечная стадия ХПН, рак, эпилепсия, СПИД).
- Нельзя оставлять депрессию у соматических больных без лечения; откладывание лечения ухудшает прогноз как соматического заболевания, так и депрессии.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИИ В УСЛОВИЯХ ОБЩЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЕТИ

Депрессивные симптомы часто встречаются у пациентов общей медицинской сети; эти симптомы могут быть достаточно тяжелыми и опасными для жизни. Своевременное распознавание симптомов избавляет пациента от ненужных страданий, приостанавливает прогрессирование депрессии и предотвращает ее хронификацию. Частоту выявления депрессии можно повысить, внедрив усовершенствованные скрининговые методики и методы обследования (Hegerl и Pfeiffer-Gerschel, 2007).

Врачи соматического профиля часто сталкиваются с пациентами, у которых имеет место коморбидная депрессия, утяжеляющая течение основного заболевания. Крайне важно разграничивать симптомы депрессии от собственно симптомов соматического заболевания. Врач общей практики — это первый специалист, к которому обращается большая часть депрессивных больных. Важным аспектом превентивной стратегии является прицельное обследование пациентов из группы риска.

Усовершенствовать диагностику, лечение и профилактику депрессии в общей медицинской сети можно следующим образом:

1. Усилить преподавание психиатрии врачам общей практики, другим специалистам соматического профиля, студентам-медикам и среднему медперсоналу.
2. Обучить врачей методам наблюдения и психологическим навыкам; привить врачам глобальное понимание сути соматических расстройств.
3. Предоставить врачам возможность получить базовое психиатрическое образование, усвоить психофизиологические, «эко-эпидемиологические», психопатологические и терапевтические техники.
4. Способствовать применению интегративного, мультидисциплинарного подхода к обследованию и лечению пациентов.
5. Развивать профилактические и терапевтические ресурсы в сообществе, направленные на разрешение индивидуальных, семейных и групповых кризисных ситуаций.
6. Продвигать новые методы диагностики и терапии семейных проблем; делать упор на роль семейных ценностей в психическом здоровье общества.
7. Искать методы решения проблем, возникающих во взаимоотношениях «врач-пациент» в связи с медицинской страховкой.

Существует множество стратегий по профилактике психических расстройств в популяции (в том числе профилактики депрессий). Основные меры направлены на а) факторы, способствующие развитию и поддержанию заболевания; б) отдельные популяционные группы (например, лица старше 60 лет, численность которых превысит 1,2 миллиарда человек к 2025 году) и в) отдельные «сеттинги» (например, школы, в которых закладывается основа здорового социального и эмоционального функционирования). Крайне важны образовательные психиатрические программы, направленные на выявление и лечение депрессии у соматических пациентов.

Дополнительное психиатрическое образование можно получить на курсах повышения квалификации, на стажировке, а также в рамках системы «непрерывного образования». Врачи общей практики должны усвоить основные понятия о депрессии и методах ее лечения; крайне важно бороться со стигматизацией, интегрировать психосоциальные и психиатрические элементы в свою повседневную практику. Врачам всех специальностей необходимо осознавать важность психиатрии. Преподавание психиатрии в медицинских ВУЗах должно включать теоретические и практические занятия; учебные программы должны состоять из клинически важных предметов, таких как диагностика психических расстройств, психофармакология, психотерапия, коммуникативные навыки и этические стороны отношений между врачом и пациентом. Врачи общей практики должны разбираться в основных группах антидепрессантов, знать их показания, противопоказания, побочные эффекты и нежелательные лекарственные взаимодействия; важно преподавать врачам основные психотерапевтические техники и принципы социальной реабилитации. Хорошо подготовленный врач будет обладать навыками, необходимыми для раннего

распознавания и лечения депрессии у соматических больных (Fahrer 2002). Психиатр, обучающий врачей других специальностей, должен обладать следующими качествами: а) богатый клинический опыт, б) психотерапевтическое образование, в) навыки преподавания в медицинской среде. Психиатры, участвующие в образовательных программах, должны иметь единообразное представление о клинических и терапевтических критериях депрессии; крайне важны коммуникативные навыки психиатра, позволяющие ему проводить семинары и читать лекции (Fahrer, 1999).

ПАТОГЕНЕЗ

На развитие и течение депрессивных расстройств влияет множество нейробиологических, онтогенетических и психосоциальных факторов (Soutwick et al. 2005). Также играют важную роль генетические и наследственные факторы, личностные особенности и психотравмирующие ситуации (например, потеря работы, изменение социального статуса). Дополнительные сведения о факторах, влияющих на развитие депрессии, см. в томе 1, главе 4 — «Этиология и патогенез депрессивных расстройств». Доказана связь между отдельными соматическими заболеваниями и депрессией. При наличии сопутствующего соматического заболевания (неврологического, сердечно-сосудистого, онкологического, эндокринного) сложно установить четкую причинно-следственную связь. Возможны четыре варианта коморбидности депрессии и соматической патологии

1. Соматическое заболевание предрасполагает пациента к развитию депрессии.
2. Депрессия предрасполагает пациента к развитию соматического заболевания (табл. 1.2).
3. Соматическое заболевание и депрессия имеют общие средовые и генетические факторы развития
4. Оба расстройства развиваются независимо друг от друга.

Депрессия может воздействовать на развитие и течение соматического заболевания следующим образом.

- Через иммунологические механизмы: снижение активности клеток-естественных киллеров и другие физиологические сдвиги (например, гиперкортизолемиа) оказывают иммуносупрессивное влияние.
- Пренебрежение собственным здоровьем может утяжелить имеющиеся симптомы и привести к развитию новых.
- Токсические эффекты антидепрессантов (например, нарушение функции сердца или печени).
См. том 1, главу 3.
- Незавершенный суицид, почти всегда имеющий серьезные медицинские последствия.

Соматическое заболевание — причина депрессивного расстройства

Связь соматического заболевания и депрессии опосредована биологическими и психосоциальными механизмами.

Биологические механизмы

В следующих подразделах обсуждаются биологические факторы развития депрессии; не стоит забывать, что все они тесно интегрированы, взаимодействуют между собой.

Нарушение нейрохимических путей и структур, модулирующих аффект

Предполагается, что параллельное функциональное прерывание в нейрональных сетях, связывающих базальные ганглии и префронтальную кору, функциональным и структурным образом воздействует на настроение, когнитивные процессы и моторную функцию (Alexander et al. 1986; Parker и Hadzi-Pavlovic 1996). Этот процесс имеет место при неврологических заболеваниях (болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона), при рассеянном склерозе и инсульте; в развитии депрессии важную роль играет сосудистое поражение (Camus et al., 2004). Подробные данные см. в томе 2, главе 2 — «Депрессивные расстройства у неврологических пациентов». Опухолевые процессы могут напрямую разрушать проводящие пути. Большинство авторов также утверждают, что обнаруживаемая при депрессии хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГН) и высокий уровень кортизола приводят к уменьшению объема нейронов, нарушению ветвления дендритов и нейрогенеза в гиппокампе (считается, что эти изменения связаны с глюкокортикоидами); нарушения в гиппокампе напрямую связаны с мнестико-интеллектуальным снижением у депрессивных больных (Colla et al. 2007; Dranovsky и Hen 2006). Провоспалительные цитокины, чья активность повышается при соматическом заболевании, также влияют на проводящие пути головного мозга.

Эндогенные цитокины и иммунные нарушения

Симптомы депрессии часто сопутствуют инфекции; вероятно, это связано с уровнем цитокинов и другими иммунологическими сдвигами. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6) являются мощными модуляторами кортиколиберина. Кортиколиберин, в свою очередь, воздействует на систему ГГН, что приводит к вторичному повышению выброса адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола; высокие уровни АКТГ и кортизола часто выявляются у пациентов с большим депрессивным расстройством (Raison et al., 2006; Schiepers et al., 2005). Соматические заболевания, лечение (медикаментозное, хирургическое), индивидуальная стресс-реакция — все это приводит к повышению концентрации эндогенных цитокинов, которые, вероятно, участвуют в патогенезе депрессии (Kronfol и Remick 2000).

Воздействие на нейротрансмиттеры

Высокая встречаемость депрессии при соматических заболеваниях, вероятно, объясняется нарушением нейротрансмиттерной передачи. Например, высокая концентрация 5-ГИУК (5-гидрокси-3-индолуксусной кислоты) в моче при раке поджелудочной железы, служит маркером снижения синаптической активности серотонина. Предполагается, что белки, синтезируемые раковыми клетками, стимулируют выработку антител, которые связываются с серотониновыми рецепторами; антиидиотипические антитела служат альтернативными рецепторами для серотонина. Вероятно, в этом процессе также участвуют провоспалительные цитокины, активирующие фермент индоламин-2,3-диоксигеназу (ИДО). Активная ИДО катализирует реакцию преобразования триптофана в кинунерин, а затем в хинолиновую кислоту; таким образом меньше триптофана преобразуется в сертонин (Irwin и Miller, 2007). Кинунерин и хинолиновая кислота являются нейротоксичными агентами; они стимулируют выработку кортизола в системе ГН.

Генетические факторы

Недавние исследования продемонстрировали взаимосвязь между генами и вероятностью развития большой депрессии. Существует связь между предрасположенностью к депрессии и полиморфной областью (5-HTTLPR) в промоторе гена, отвечающего за захват серотонина. В частности, короткая аллель «S» в промоторе 5-HT связана с повышенным риском развития депрессии; длинная аллель «L», наоборот, связана с устойчивостью к депрессии. Риск развития депрессии повышается при стрессовых событиях, к которым относятся и соматические заболевания. Влияние стрессовых событий на депрессивные симптомы намного сильнее у субъектов SS и SL, чем у субъектов LL (Caspi et al. 2003; Kim et al. 2007). Wurtman (2005) отметил, что мутации гена, контролирующего синтез серотонина в головном мозге (триптофангидроксилаза), также предрасполагают к расстройствам настроения.

Эндокринные нарушения

У лиц, хронически испытывающий психосоциальный стресс, обнаруживается дисбаланс в системе ГН и вторичное повышение уровней АКТГ и кортизола, похожее на проявления синдрома Кушинга. Вероятно, этот феномен связан с большой депрессией. Как уже было сказано выше, эндокринные нарушения негативно сказываются на структуре мозга (напр., на гиппокампе) и иммунной функции. Депрессивные симптомы сопровождают многие эндокринные заболевания, например синдром Кушинга и гипотиреоз (см. том 2, главу 5 — «Депрессивные расстройства у пациентов с эндокринной патологией»).

Психосоциальные механизмы

Влияние соматического заболевания на психику пациента

Соматическое заболевание часто сопровождается болью, страданием, потерей социального статуса и здоровья в широком смысле. Снижается общий уровень функционирования пациента, его способность справляться с повседневными задачами. В случае

госпитализации пациенту также приходится адаптироваться в новой, пугающей среде. Часто болезнь влечет за собой финансовые проблемы, риск потерять работу, инвалидность или угрозу жизни.

Cassell (1979) рассматривал реакцию на соматическое заболевание с психодинамической точки зрения; эту реакцию он назвал потерей «неразрушимости» (indestructability). В норме «неразрушимость» — это барьер между личностью и внешним миром; при потере «неразрушимости» личность чувствует свою хрупкость и незащищенность, появляется чувство социального и экзистенциального отсоединения от внешнего мира. С этим связано т.н. «магическое мышление»: например, отрицание болезни, убеждение, что болезнь пройдет сама по себе. Потеря «неразрушимости» также связана с характерным чувством утраты контроля, ощущением беспомощности.

Если болезнь воспринимается как потеря (здоровья, контроля, настоящих или будущих возможностей), пациент может испытывать горе, реакцию, напоминающую таковую при потере близкого человека. Пациент может пройти через все характерные фазы этой реакции — отрицание, протест, гнев, пренебрежение и окончательное принятие болезни. Однако депрессия не всегда является компонентом реакции горя, связанной с соматическим заболеванием. В случае неосложненного горя пациенты могут испытывать чувство потери, но не страдать при этом от депрессии; они могут питать отвращение к болезни, а также к тому, что заболели, но не к самим себе. Очевидно, что между депрессией и соматической болезнью существует взаимосвязь. Встает вопрос: почему депрессивное расстройство развивается лишь у части больных? Некоторые пациенты успешно переживают свое «горе», адаптируются к болезни. Серьезный риск депрессии имеет место, если соматическое заболевание и его последствия действительно тяжелы, а также если пациент имеет хрупкое чувство «Я», тесно связанное с его обликом или физическим состоянием; риск депрессии особенно высок, если болезнь значительно нарушает трудоспособность и подрывает ощущение «контроля над ситуацией». Телесные ощущения предшествуют психологическому чувству «Я», они являются важнейшим компонентом самоосознания в течение всей жизни; степень «связанности» личности и тела является ключевым фактором, от которого зависит тяжесть эмоциональной реакции на болезнь (Rodin et al. 1991).

Социальная поддержка

При соматическом заболевании растет психологическая необходимость в поддержке; соответственно, нехватка социальной поддержки вносит свой вклад в развитие депрессивного расстройства. Адекватная социальная поддержка снижает вероятность развития депрессии (поддержка «смягчает» стрессовые события). Однако каждому пациенту требуется разная степень социальной поддержки (в зависимости от личностных особенностей). У тяжелых соматически больных, например у больных ВИЧ (Grassi et al. 1999) и раком (Grassi et al. 1997), существует множествоотягчающих факторов, взаимодействующих между собой — стрессовые события, личностные качества (например, внешний локус контроля), плохая социальная поддержка и др. Важным также является то, как пациент воспринимает оказываемую ему поддержку (со стороны близких или

медперсонала). Субъективное восприятие не всегда соответствует действительности (тому, «сколько» поддержки получает больной). Неважно, при каких обстоятельствах развилась депрессия — в большинстве случаев она поддается лечению. Итак, депрессивный синдром, возникший у соматического больного, сам по себе является источником страданий и обязательно требует лечения.

Взаимодействие между депрессивными расстройствами и соматическим заболеванием

Коморбидные соматическое заболевание и депрессивное расстройство взаимодействуют, утяжеляют течение друг друга. Примером может служить исследование Kartha et al. (2007): после серии наблюдений обнаружено, что депрессия ухудшает прогноз основного заболевания у пациентов терапевтических стационаров. В другом исследовании показано, что соматические пациенты с депрессией имеют более высокую частоту повторной госпитализации, повышенный риск осложнений основного заболевания (например, сердечная недостаточность), а также более неблагоприятный прогноз (von Ammon Cavanaugh 1995). Подробнее см. в томе II, главе 3, «Депрессивные расстройства и сердечно-сосудистая патология», а также в главе 6, «Депрессивные расстройства в онкологической практике».

Определенные личностные факторы являются предикторами развития депрессии и неблагоприятного прогноза соматического заболевания; речь идет не только о прямых факторах, таких как отказ от лечения, но и о непрямых, например, неспособности быть полностью вовлеченным в процесс реабилитации. Например, показано, что невозможность интерпретировать свои ощущения (алекситимия) статистически связана с депрессией у пациентов, проходящих гемодиализ, независимо от степени получаемой социальной поддержки (Kojima et al. 2007).

К счастью, также показано, что активная терапия депрессии может улучшить прогноз некоторых соматических заболеваний по качеству жизни, возврату к профессиональной деятельности и общей биологической устойчивости. Кроме того, эффективное лечение депрессии восстанавливает нарушенное взаимодействие между цитокинами и системой ГН (Himmerich et al. 2006), а также «исправляет» нейрональные изменения в гиппокампе, вызванные хроническим стрессом и депрессией (Krystal 2007).

Фармакогенные факторы

Получен большой объем доказательных данных, свидетельствующих о депрессогенном действии многих фармпрепаратов (Kotlyar et al. 2005; Patten и Barbu 2004). Представлена концепция *цитокиновой депрессии* (при физического недуга) — это схожее с депрессией расстройство, напрямую вызванное экзогенными цитокинами. Пример препарата, вызывающего депрессию у предрасположенных к ней пациентов — интерферон-альфа, используемый для лечения гепатита С, меланомы и рассеянного склероза (Caruron и Miller 2004). Caruron и Miller (2004) предположили, что экзогенные цитокины определяют аффективные и поведенческие симптомы «цитокиновой депрессии»; они приводят к гиперреактивности кортиколиберинового проводящего пути и изменяют метаболизм серотонина. Предполагается, что вегетативные симптомы обусловлены изменением активности в базальных ганглиях, которое также вызвано цитокинами. В таблице 1.3. представлено сравнение характерных симптомов БДР и цитокиновой депрессии. Обратите внимание, что чувство собственной неполноценности, идеи виновности и суицидальные мысли не характерны для цитокиновой депрессии. Кроме того, предполагается, что

депрессия может быть вызвана блокаторами кальциевых каналов, химиотерапевтическими агентами и отдельными антибиотиками. Бензодиазепины (в т.ч. снотворные) и антипсихотики, в особенности традиционные — галоперидол и хлорпромазин — часто используются как дополнительные препараты для купирования тревоги. Бензодиазепины могут взаимодействовать с антидепрессантами, а также вызывать симптомы депрессии (в рамках синдрома отмены).

В таблице 1.4 представлен список препаратов, которые, вероятно, связаны с депрессивными симптомами. Дополнительные сведения о препаратах, используемых при конкретных соматических заболеваниях, их потенциальном депрессогенном влиянии и взаимодействии с антидепрессантами представлены в соответствующих главах в томе 2. Глава 10 в томе 2 посвящена взаимосвязи депрессии и расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ.

Таблица 1.3

Сравнение симптомов

Большое депрессивное расстройство	Цитокиновая депрессия, (поведенческие признаки физического недуга)
• Сниженное настроение	• Сниженное настроение
• Ангедония	• Ангедония
• Беспомощность, безнадежность	• Беспомощность
• Чувство собственной неполноценности	
• Идеи виновности	
• Суицидальные мысли	
• Усталость	• Усталость
• Анорексия/снижение массы тела	• Анорексия/снижение массы тела
• Бессоница/сонливость	• Сонливость
• Психомоторная заторможенность/гиперактивность	• Психомоторная заторможенность
• Нарушение концентрации внимания	• Нарушение концентрации внимания
• Когнитивные нарушения	• Когнитивные нарушения

Таблица 1.4

Препараты, вызывающие симптомы депрессии*

*Симптомы депрессии не эквивалентны депрессивному расстройству.

Антиаритмики	Антибиотики	Препараты, снижающие уровень холестерина	Противосудорожные
• Препараты наперстянки	• Амфотерицин Б	• Холестирамин	• Фелбамат
• Прокаинамид	• Циклосерин • Дапсон • Этионамид	• Статины	• Фенорбабитон • Вигабатрин
Гипотензивные препараты	Противовоспалительные препараты	Химиотерапия при раке	H2-блокаторы
• Бета-блокаторы (липофильные)	• НПВС	• Аспарагиназа	• Циметидин
• Клонидин	• Интерферон	• Метотрексат	
• Метилдопа		• Прокарбазин	
• Блокаторы кальциевых каналов		• Винбластин	
• Ингибиторы АПФ			
Гормональные агенты (их отмена)	Препараты, снижающие уровень липидов	Психотропные препараты	Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
• Анаболические стероиды	• Симвастатин	• Бензодиазепины	• Тамоксифен
• Кортикостероиды		• Нейролептики	
• Оральные контрацептивы		• Метаквалон	
		• Психостимуляторы	

РАСПОЗНАВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Важнейшим диагностическим мероприятием является клиническое интервью. После нескольких общих вопросов (например, «Как вы себя чувствуете?») нужно собрать подробный анамнез; после этого стоит перейти к более целенаправленному опросу и задействовать специальные скрининговые методики. (Подробные сведения о клиническом интервью и стратегиях оценки статуса см. в томе 1, в главе 3).

Беседуя с соматическим больным, врач должен обратить внимание на следующие клинические характеристики:

- Типичные психологические и соматические симптомы депрессии
- Семейный анамнез — депрессия, мания, гипомания
- Семейный анамнез — суицидальные попытки, завершённые суициды
- Депрессивные эпизоды в прошлом, реакция на лечение антидепрессантами
- Пережитые маниакальные либо гипоманиакальные эпизоды
- Суицидальные попытки
- Алкоголизация и прием психоактивных веществ
- Сезонные колебания настроения, суточная ритмика депрессивных симптомов, не связанная с проявлением соматического заболевания
- Самообвинение, психотические симптомы (бред), суицидальные мысли

Скрининговые опросники можно использовать до или после клинического интервью. В таблице 1.5 приведены примеры опросников, специально разработанных для распознавания депрессивных расстройств (обратите внимание, что не все опросники переведены с английского языка и адаптированы под местные культуральные особенности). Скрининговые тесты никогда не должны использоваться в качестве единственного метода диагностики; у соматически больных нужно поднять «границу отсечения» (cut-off), т.к. многие симптомы могут быть связаны как с соматическим заболеванием, так и с депрессией (Creed и Dickens 2007).

Препятствия при диагностике

Открытые отношения «врач-пациент» играют важнейшую роль в быстром обнаружении и эффективном лечении депрессивных расстройств. При расспросе пациента и сборе анамнеза нужно обращать внимание на следующие отягчающие факторы:

- **Соматические симптомы.** Как уже было сказано выше, присутствие тяжелого коморбидного соматического заболевания может «скрыть» депрессивное расстройство;

многие симптомы (например, усталость, потеря аппетита) свойственны как соматическим, так и психическим заболеваниям.

- **Отрицание.** Соматические пациенты зачастую скрывают подавленное настроение; вероятно, они считают, что это может повлиять на лечение соматического заболевания. Кроме того, механизмы отрицания, реализуемые в рамках «борьбы» с соматическим страданием, также приводят к дистанцированию, подавлению психологических симптомов. Реакция отрицания наиболее вероятно, если члены семьи или ухаживающий персонал настойчиво создают «оптимистичную» атмосферу. Если пациент собрался обсудить с врачом симптомы депрессии, нельзя допустить, чтобы родственники или ухаживающий персонал перебивали его, искажая или минимизируя симптомы.
- **Соматизация.** Некоторые пациенты отрицают наличие у себя подавленного настроения, однако описывают свое расстройство, предъявляя симптомы, характерные для соматических болезней. В условиях соматического стационара это приводит к дополнительным безрезультатным обследованиям, так как врач и сам пациент «сосредоточены» на соматической составляющей болезни. Чем больше разнообразных соматических симптомов предъявляет пациент, тем более вероятно у него наличие коморбидной депрессии.

Даже в том случае, когда симптомы депрессии распознаны, про них могут забыть, так как внимание врача направлено на соматическое состояние.

Таблица 1.5**Шкалы, используемые при выявлении, диагностике и оценке степени тяжести депрессивных расстройств**

Шкала	Описание	Тип
Опросник Бека для самооценки тяжести депрессии Beck Depression Inventory (BDI) (Beck 1961)	Предназначена для выявления пациентов с депрессивными расстройствами путем самостоятельного заполнения ими опросника	Заполняется пациентом
Шкала депрессии центра эпидемиологических исследований Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D) (Radloff 1977)	Используется для изучения депрессивных расстройств в общей популяции	Заполняется пациентом
Гериатрическая шкала депрессии Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage and Brink 1983)	Особенно полезна при оценке состояния пожилых пациентов	Заполняется пациентом
Госпитальная шкала тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith 1983)	Специально разработана для применения у пациентов, страдающих соматическими заболеваниями, т.к. исключает вопросы, касающиеся соматических симптомов депрессии	Заполняется пациентом
Шкала депрессии Гамильтона Hamilton Depression Scale (HAM-D) (Hamilton 1967; Paykel 1990)	Оценочная шкала, включающая симптомы депрессивного расстройства	Заполняется врачом
Шкала Монгомери-Асберга Montgomery Asberg scale (MADRS) (Montgomery and Asberg 1979)	Оценочная шкала, включающая симптомы депрессивного расстройства	Заполняется врачом
Standardized Assessment of Depressive Disorders (SADD) (Sartorius and Davidian 1983)	Инструмент для регистрации результатов клинической оценки состояния пациентов, страдающих депрессивными расстройствами	Заполняется врачом
Опросник Цунга Zung Scale (Zung 1965)	Опросник, применение которого рекомендовано в первичной медицинской сети	Заполняется пациентом

Примечание. При проведении скрининговой диагностики с использованием оценочных шкал, постановка диагноза «депрессивное расстройство» не должна быть основана на выявлении исключительно соматических симптомов депрессии (анорексия, утомляемость). Наличие соматических симптомов можно рассматривать в качестве одного из диагностических признаков депрессивного расстройства, при этом по данным некоторых исследований, большее значение для диагностики депрессии имеет выявление нарушений в аффективной сфере, таких как суицидальные мысли, чувство вины, неполноценности, представление себя обузой, слезливость (Endicott 1984). Кроме того в связи с отсутствием четких критериев, позволяющих достоверно различить между собой случаи, когда имеет место депрессивное расстройство, а когда нет в популяции больных, страдающих соматическими заболеваниями, необходимо сделать более жесткими критерии определения наличия субдепрессивных и тяжелых депрессивных расстройств, чтобы избежать гипердиагностики и переоценки распространенности депрессивных расстройств (Cavanaugh, 1995).

Чтобы определить, связано ли возникновение депрессивных симптомов с приемом препаратов, предназначенных для лечения соматического заболевания, полезно изучить историю болезни пациента. Это поможет избежать повторного назначения препарата для лечения соматического заболевания, на фоне приема которого у больного ранее возникал депрессивный эпизод (в этом случае следует назначить другой препарат), а также проследить изменения в состоянии пациента при снижении дозировки регулярно принимаемого препарата. Важно также спросить пациента о возможном приеме препаратов, которые он может считать «не важными», к которым относятся контрацептивы и средства для улучшения зрения. Кроме того пациент может принимать седативные и снотворные препараты, эффект от употребления которых может имитировать симптомы депрессии. Врачу следует спросить, не занимается ли пациент самостоятельно траволечением или принимает гомеопатические средства; обычно пациенты не рассказывают о применении ими альтернативных методов лечения, хотя употребляемые дополнительно вещества могут вносить весомый вклад в процесс лекарственных взаимодействий.

Для вынесения заключения о том, что наличие соматического заболевания является основной причиной возникновения депрессивной симптоматики, в истории болезни должны содержаться данные, указывающие на одновременное появление депрессивных симптомов и симптомов, являющихся патогномоничными признаками соматического заболевания, которым страдает пациент. Обязательно нужно провести тщательное медицинское обследование, оценку лабораторных показателей крови, включая определение концентрации принимаемых препаратов в крови в случае необходимости и доступности реактивов.

Важно отметить, что выявленная депрессивная симптоматика хорошо поддается лечению, и проведение грамотно подобранной терапии часто приводит к восстановлению трудоспособности, которая была снижена в связи с наличием коморбидного соматического заболевания, а также к улучшению соматических показателей, особенно облегчению болевого синдрома.

Выбор метода терапии

Врач первичной медицинской сети может самостоятельно успешно осуществлять процесс лечения депрессивного расстройства. Однако при лечении некоторых пациентов может потребоваться наблюдение или консультация специалиста. Важно уделить достаточное количество времени установлению правильного диагноза и проведению психообразовательных бесед с пациентом и его родственниками на ранних этапах терапии, так как это поможет сэкономить время в будущем, при назначении длительного лечения, с обоюдного согласия врача и пациента. Для повышения приверженности лечению необходимо убедить и пациента и лица, оказывающего ему помощь, в необходимости приема антидепрессантов (Ziegelstein et al 2000).

При постановке диагноза депрессивного расстройства, основной целью терапии является уменьшение тяжести проявления депрессивных симптомов, чувства бессилия и страданий, что также оказывает благоприятный эффект на течение соматического заболевания. Возникновение депрессивного расстройства приводит к ухудшению качества жизни пациента, поэтому успешное лечение депрессии повышает качество жизни (Creed et al. 2002; 2003). Назначение терапии, с высокой степенью вероятности приводящей к достижению терапевтического эффекта, прием которой ассоциирован с низкой степенью риска развития побочных эффектов, должно быть осуществлено как можно раньше.

Хотя препаратами выбора при лечении любого депрессивного расстройства являются антидепрессанты, перед их назначением необходимо получить согласие пациента на прием дополнительных лекарственных препаратов. Одним из способов повышения приверженности лечению является поддержка и одобрение со стороны медицинской сестры. В некоторых случаях проведение психотерапии, ориентированной на разрешение проблем может привести к достижению хороших результатов в лечении больных, страдающих соматическими заболеваниями (Katon et al 2004; Lin et al 2003). Проведение когнитивно-поведенческой терапии может быть полезно для нейтрализации закрепившегося негативного восприятия соматического заболевания и его влияния на жизнь пациента, которое часто усиливается при развитии депрессивного расстройства.

Для врача очень важно осознавать наличие потенциального риска лекарственных взаимодействий, возникающих при приеме антидепрессантов одновременно с препаратами, предназначенными для лечения соматического заболевания (Таб. 1.6). Если развитие депрессивного расстройства является результатом приема определенного препарата или лекарственного взаимодействия, депрессивные симптомы могут быстро исчезнуть при отмене терапии. Решение об отмене приема терапии следует принимать с учетом индивидуальных особенностей пациента, тщательно взвешивая преимущества и потенциальный риск (токсичность) при продолжении приема этого препарата. Принятие решения об отмене терапии и назначения альтернативного метода лечения требует от врача первичной медицинской сети обладание высоким уровнем знаний, касающихся эффективности и побочных эффектов, возникающих при проведении альтернативных методов лечения, а также активного сотрудничества с врачом-психиатром.

Если после отмены препарата, предназначенного для лечения соматического заболевания, уходит и депрессия, врач может попытаться назначить другой подходящий для терапии соматического заболевания препарат. В случае, когда произвести отмену препарата невозможно, так как не существует приемлемых альтернативных вариантов (применение альтернативных методов лечения значительно менее эффективно, чем прием назначенного препарата), разумным решением будет продолжить проводимую терапию, добавив в схему лечения антидепрессант. Например, приблизительно у трети пациентов на фоне приема препаратов интерферона при лечении гепатита возникают депрессивные состояния, достигающие по степени тяжести уровня большого депрессивного расстройства согласно критериям DSM (Bonaccorso et al, 2002). По вопросам, связанным с лечением данных пациентов, следует проконсультироваться с психиатром. При лечении пациентов, страдающих депрессией на фоне приема препаратов интерферона, наиболее результативным оказалось назначение антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (Creed and Olden 2005). Отмену антидепрессанта стоит проводить путем постепенного снижения дозировки в течение периода времени не менее, чем 1 месяц, т.к. резкая отмена антидепрессанта может привести к обострению депрессивного расстройства (более подробно лечение депрессивных расстройств у больных гепатитом рассматривается в главе 7 тома 2).

Таблица 1.6

Оценка потенциального риска лекарственных взаимодействий между антидепрессантами и препаратами, применяемыми при лечении соматических заболеваний

Более подробную информацию о потенциальной возможности лекарственных взаимодействий можно получить из следующих источников: Coffman 2002; Cohen 2004; Crone 2006; de Vane 2000; Harpole 2005; Kapur и Kambhampati 1992; Katona 2001; Maxmen 1991; Robinson и Levenson 2000; Robinson и Qaqish 2002; Thompson et al. 2006; Wynn et al. 2007

Лекарственное взаимодействие между...	Механизм	Клинический эффект
Гетероциклические антидепрессанты и		
Ингибиторы моноаминооксидазы (ИМАО)	Повышение доступности нейромедиаторов при синаптической передаче	Повышение артериального давления
Циметидин	Замедление метаболизма гетероциклических антидепрессантов	Повышение концентрации гетероциклических антидепрессантов в крови; усиление побочных эффектов

Антипсихотические препараты	Суммарный антихолинергический и антиадренергический эффекты, совместное замедление метаболизма гетероциклических антидепрессантов	Усиление антихолинергических побочных эффектов, в частности ортостатической гипотензии
Психостимуляторы	Замедление метаболизма гетероциклических антидепрессантов	Повышение концентрации гетероциклических антидепрессантов в крови; усиление побочных эффектов
Фенитоин	Снижение концентрации гетероциклических антидепрессантов в крови	Увеличение степени риска развития эпилептических припадков
Антигипертензивные препараты	Усиление адренергических эффектов в центральной нервной системе	Оценивается врачом
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (и их влияние на систему микросомальных ферментов печени цитохрома P450)		
Гетероциклические антидепрессанты	Замедление метаболизма гетероциклических антидепрессантов	Повышение концентрации гетероциклических антидепрессантов в крови; усиление побочных эффектов
ИМАО-А	Потенцирование серотонинергического эффекта	Гипертензивные, гипертермические реакции
Теofilлин	Ингибирование микросомальных ферментов печени	Усиление побочных эффектов
Антипсихотические препараты	Антидофаминергический эффект СИОЗС, Ингибирование микросомальных ферментов печени	Усиление побочных эффектов
Бета-блокаторы	Возможное усиление серотонинергического эффекта	Увеличение риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы
ИМАО-А и		
Гетероциклические антидепрессанты	Потенцирование «нейротрансмиссии»	Повышение артериального давления

Продукты, содержащие тирамин	Повышение концентрации тирамина в синапсе	Повышение артериального давления
Антигипертензивные препараты, психостимуляторы, симпатомиметики	Повышение доступности катехоламинов при синаптической передаче	Повышение артериального давления
Наркотические вещества	Возможное усиление серотонинергического эффекта	Гипертензивные, гипертермические реакции

Роль цитохрома P450

Врачу очень важно обладать информацией о высокой вероятности возникновения лекарственных взаимодействий, вызывающих индукцию или ингибирование системы микросомальных ферментов печени, таких как семейство цитохрома P450 (Nemeroff et al, 1996). Ферменты семейства цитохрома P450 играют важную роль в осуществлении окислительно-восстановительных реакций при метаболизме лекарственных препаратов. СИОЗС и другие препараты могут в различной степени ингибировать микросомальные ферменты печени семейства цитохрома P450. Кроме того у 5 – 6 % людей в европеоидной популяции наблюдается дефицит изоэнзима CYP2D6 (их называют «лицами со слабым типом метаболизма»). Таким образом, некоторые варианты лекарственного взаимодействия возникают как результат особенностей протекания метаболических процессов в печени.

Нелекарственные методы терапии

В случае, когда назначение медикаментозной терапии может быть опасно для здоровья пациента, рекомендованы следующие виды лечения:

- Проведение когнитивно-поведенческой и интерперсональной психотерапии в первую очередь показано пациентам, страдающим депрессивными расстройствами легкой и средней степени тяжести, без психотических симптомов и суицидальных тенденций (Scott 1996). Психотерапевтическое вмешательство может производиться в качестве монотерапии или в комбинации с психотропными препаратами.
- При сезонных аффективных расстройствах (возникновение повторных депрессивных эпизодов весной и осенью) рекомендуется назначение фототерапии (воздействие дневного света), проведение которой можно сочетать с приемом антидепрессантов. Метод фототерапии осуществляется в соответствии со стандартным протоколом (Rosenthal et al. 1984; Terman et al. 1989; Wetteberg, 1994).
- Проведение ЭСТ может привести к хорошему терапевтическому эффекту при лечении депрессивных расстройств у пациентов, не имеющих противопоказаний, в т.ч. со стороны сердечно-сосудистой системы, к введению миорелаксантов и препаратов для общего наркоза короткого действия (Sartorius 1993).

Социальная поддержка

Оказание социальной поддержки оказывает положительный эффект на результат лечения тяжелого соматического заболевания (Barry et al. 2006; Dickens et al. 2004; Weihs et al. 2005), а также облегчает состояние пациента, страдающего одновременно и соматическим заболеванием и депрессией (Mohr and Genain 2004). При этом социальную поддержку не следует рассматривать как фактор, неизменный в своем проявлении; потребность пациента в социальной поддержке, различного вида и интенсивности, меняется на разных этапах заболевания. На ранних стадиях терапии пациенту важно быть уверенным в том, что все идет хорошо, тогда как в дальнейшем может потребоваться проведения специальных психотерапевтических методик, направленных на психообразование пациента и оказание ему социальной поддержки. Если врач стремится оказать полноценную помощь пациенту, то он должен оценить возможности социальной сети и попытаться привлечь родственников или лиц, осуществляющих уход за пациентом, для оказания социальной поддержки. Учитывая важную роль социальной поддержки в процессе лечения соматического заболевания, были специально разработаны программы по лечению больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, с учетом необходимости улучшения оказания социальной поддержки для предотвращения развития депрессивного расстройства (Berkman et al. 2003).

Таблица 1.7

Семейство ферментов цитохрома P450 и метаболизм лекарственных препаратов

CYP1A2	CYP2D6		CYP3A4
Амитриптилин Кофеин	Антиаритмики	Опиаты	Антиаритмики
Кломипрамин Имипрамин Парацетамол (Ацетаминофен) Фенацетин Пропранолол Теofilлин	Энкаинид Флекаинид Эксилетин Ропафенон	Кодеин Декстрометарфан Тилморфин	Лидокаин Пропафенон Хинидин
	Бета-блокаторы	СИОЗС	Бензодиазепины
	Алпренолол Буфуролол	Флуоксетин N-Дисметил-Циталопрам	Алпразолам Бромазепам

	Метопролол Пропранолол Тимолол	Норфлуоксетин Пароксетин	Мидазолам Тиазолам
	Другие препараты	ТЦА	Блокаторы кальциевых каналов
	Амифламин Индорамин Перхексиллин Фенформин Томоксетин Варфарин	Амитриптилин Кломипрамин Дезипрамин Тримипрамин	Дилтиазем Фелодипин Нифидепин Верапамил
	Антипсихот. препараты		Другие препараты
	Галоперидол Тиоридазин Зуклопентиксол		Карбамазепин Кортизол (Гидрокортизон) Циклоспорин Эритромицин Этинилэстрадиол
Флувоксамин*	Флуоксетин* Пароксетин* ? Сертралин*		Флуоксетин* Флувоксамин* ? Циталопрам* ? Пароксетин*

^aAskinazi 1996; Lane et al, 1995; Shapiro et al, 1997

* Клинически значимое ингибирование микросомальных ферментов печени происходит не во всех случаях приема указанных препаратов. Процесс ингибирования микросомальных ферментов печени зависит от дозы принимаемого препарата, наличия лекарственных взаимодействий, активности ферментов печени и общего состояния пациента.

Как быть «хорошим врачом»

Хотя современные научные медицинские статьи посвящены изучению биологических аспектов заболевания, очень важно в то же время освоить искусство быть «хорошим врачом», включающее в себя оценку эмоциональной реакции пациента на болезнь (его реальные и воображаемые потери) и способности больного совладать с трудной ситуацией. Чтобы помочь пациенту осознать сущность заболевания, так же как и наличие сопутствующих депрессивных симптомов, врач в первую очередь должен спросить, что пациент чувствует по поводу выявления у него заболевания. Затем необходимо обсудить

роль болезни в жизни человека для того, чтобы уменьшить степень деморализации, убедить в реальности контроля над депрессией и обсудить специфические депрессогенные факторы. Во многих культурных сообществах способность врача построить взаимоотношения с пациентом на основе гуманистических принципов оценивается так же высоко, а иногда даже выше, чем обладание врачом практическими навыками и научными знаниями. Ценность таких взаимоотношений будет только возрастать, если в результате бесед с врачом пациент начнет испытывать более сильную поддержку со стороны членов семьи, при этом врач должен проявлять уважение и принимать культурные и духовные ценности сообщества, к которому принадлежит пациент.

Врач первичной медицинской сети, который лично знает пациента и его родственников, обладает уникальной возможностью для построения терапевтического альянса с больным, страдающим депрессивным расстройством, и может помочь преодолеть потенциальные препятствия, которые могут возникнуть при соблюдении режима приема рекомендованной терапии. К ним относятся пессимизм, слабая мотивация, снижение энергетического потенциала, чувство вины и социальная изоляция. Возникновение даже легких депрессивных симптомов может быть купировано при назначении антидепрессантов или комбинации фармакологического, психологического и социального вмешательства.

В системе здравоохранения многих стран практикуется взаимодействие врачей первичной медицинской сети с психиатрической службой. В рамках этого взаимодействия проводятся консультации психиатра, при проведении которых уточняются вопросы диагностики, даются рекомендации по лечению и реализуется возможность направления больного для проведения терапии к психиатру. Эффективная служба взаимного сотрудничества способствует своевременному направлению пациента к специалисту и соответственно достижению быстрого результата от проводимого лечения. Психиатр должен проводить комплексную оценку состояния пациента, которая включает в себя сбор подробного психиатрического анамнеза и квалификацию психического статуса больного. Эффективное взаимодействие между психиатром и врачом первичной медицинской сети, который направляет пациента к психиатру, а также другими сопутствующими службами является ключевым фактором успешности терапии. Психиатр вместе с медицинской сестрой должен осуществлять наблюдение за состоянием пациента в динамике, а также проводить консультации в случае необходимости. Кроме того, служба психиатров-консультантов (при соматических клиниках) способствует обеспечению мультидисциплинарного подхода к оценке состояния пациента, осуществлению поддержки со стороны персонала и внедрению образовательных программ для терапевтов и врачей первичной медицинской сети.

Показания для направления к специалисту

Направление к психиатру показано в следующих случаях:

- Терапевт считает, что пациент страдает тяжелым депрессивным расстройством, дистимией в течение длительного времени, меланхолической депрессией или

депрессивным расстройством с психотическими симптомами, а также выявляет наличие суицидальных мыслей.

- Терапевту требуется совет относительно назначения психотропных препаратов (например, вопрос о назначении антидепрессантов пациентам с хроническим болевым синдромом).
- Пациент страдает депрессивным расстройством, резистентным к проведению стандартного курса терапии антидепрессантами.
- Терапевт выявляет у пациента серьезные нарушения социального функционирования, которые не могут быть обусловлены текущим соматическим заболеванием.
- Пациент в прошлом подвергался сексуальному насилию или перенес тяжелую психическую травму другого рода, что требует проведения специализированного психологического вмешательства, которое не может осуществить терапевт или врач общей практики.
- Пациент проходил лечение по поводу другого психического заболевания, например, как шизофрении.
- В случае отсутствия клинического эффекта при проведении лечения к 4 – 6 неделе от начала терапии, возникает необходимость в смене антидепрессанта, назначении дополнительных препаратов в схему лечения или проведении ЭСТ под контролем врача-психиатра.

Направление к специалисту также оправдано при возникновении тяжелых депрессивных расстройств у больных, принимающих одновременно несколько препаратов, которые могут вступать в лекарственные взаимодействия или оказывать непосредственное влияние на возникновение депрессивных симптомов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-81.

Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun* 2002;16:513-24

Askinazi C. SSRI treatment of depression with comorbid cardiac disease. *Am J Psychiatry* 1996;153:135-6.

Barry LC, Kasl SV, Lichtman J, et al. Social support and change in health-related quality of life 6 months after coronary artery bypass grafting. *J Psychosom Res* 2006; 60:185-93.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.

Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICHED).

- Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106-16.
- Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, et al. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 2002;72:237-41.
- Bushnell J. Frequency of consultations and general practitioner recognition of psychological symptoms. *Br J Gen Pract* 2004;54:838-42.
- Camus V, Kraehenbuhl H, Preisig M, et al. Geriatric depression and vascular diseases: What are the links? *J Affect Disord* 2004;81:1-16.
- Capuron L, Miller AH. Cytokines and Psychopathology: Lessons from Interferon. *Biol Psychiatry* 2004;56:819-24.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
- Cassell EJ. Reactions to physical illness and hospitalization. In: Usdin G, Lewis JM, eds. *Psychiatry in general medical practice*. New York: McGraw-Hill;1979.
- Cavanaugh S. Depression in the medically ill: Critical issues in diagnostic assessment. *Psychosomatics* 1995;36:48-59.
- Clarke DM, Cook KE, Coleman KJ, et al. A qualitative examination of the experience of depression in hospitalized medically ill patients. *Psychopathology* 2006;39:303-12.
- Coffman K. Psychiatric issues in pulmonary disease. *Psychiatr Clin North Am* 2002;25:89-127.
- Cohen LM, Tessier EG, Germain MJ, et al. Update on psychotropic medication use in renal disease. *Psychosomatics*. 2004;45:34-48.
- Colla M, Kronenberg G, Deuschle M, et al. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *J Psychiatr Res* 2007;41:553-60.
- Creed F, Morgan R, Fiddler M, et al. Depression and anxiety impair health-related quality of life and are associated with increased costs in general medical inpatients. *Psychosomatics* 2002;43:302-9.
- Creed F, Fernandes L, Guthrie E, et al. North of England IBS Research Group. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:303-17.
- Creed FH, Dickens C. Depression in the physically ill. In: Steptoe A, ed. *Depression and physical illness*. Cambridge: Cambridge University Press;2007.
- Creed FH, Olden KW. *Gastrointestinal disorders*. In: Leveneson J, ed. *American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine*. Arlington, VA:APPI; 2005.
- Crone CC, Gabriel GM, DiMartini A. An overview of psychiatric issues in liver disease for the consultation-liaison psychiatrist. *Psychosomatics* 2006;47:188-205.
- DeVane CL, Markowitz JS. Avoiding psychotropic drug interactions in the cardiovascular patient. *Bull Menninger Clin* 2000;64:49-59.

- Dickens CM, McGowan L, Percival C, et al. Lack of a close confidant, but not depression, predicts further cardiac events after myocardial infarction. *Heart* 2004;90:518-22.
- Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: Regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry* 2006;59:1136-43.
- Endicott J. Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer* 1984;53:2243-9.
- Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al. Mood disorders in the medically ill: A scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005;58:175-89.
- Fahrer R. Psychiatric training for the primary care physician. The role of a consultation-liaison psychiatrist: A proposal. In: *New Trends Exp Clin Psychiatr* 1999;15:79-82.
- Fahrer R. The role of the primary care physician in the prevention of psychiatric disorders. Intersectional Symposium on Psychiatric Prevention. Yokohama, Japan. August 2002.
- Frank JD, Frank JB. Demoralization and unexplained illness in two cohorts of American soldiers overseas. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:445-6.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Irwin MR, et al. Depression, C-reactive protein and two-year major adverse cardiac events in men after acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry* 2007 15;62:302-8.
- Grassi L, Malacarne P, Maestri A, et al. Depression, psychosocial variables and occurrence of life events among patients with cancer. *J Affect Disord* 1997;44:21-30.
- Grassi L, Righi R, Makoui S, et al. Illness behavior, emotional stress and psychosocial factors among asymptomatic HIV-infected patients. *Psychother Psychosom* 1999;68:31-8.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-96.
- Harpole LH, Williams JW, Olsen MK, et al. Improving depression outcomes in older adults with comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:4-12.
- Hegerl U, Pfeiffer-Gerschel T. Early detection of depressive illnesses. *MMW Fortschr Med* 2007;149:27-9,31.
- Himmerich H, Binder EB, Kunzel HE, et al. Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF-alpha system and HPA axis. *Biol Psychiatry* 2006;60:882-8.
- Iosifescu DV. Treating depression in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:77-90.
- Irwin MA, Miller AAH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun* 2007;21:374-83.
- Kapur S, Kambhampati RK. Drug interactions. In: Keshavan MS, Kennedy J, (eds.) *Drug-induced dysfunction in psychiatry*. Philadelphia:Hemisphere;1992:21-37.
- Kartha A, Anthony D, Manasseh CS, et al. Depression is a risk factor for rehospitalization in medical inpatients. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:256-62.
- Katon WJ, Von Korff M, Lin EH, et al. The Pathways Study: A randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1042-9.

- Katona CL. Psychotropics and drug interactions in the elderly patient. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:S86-90.
- Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry* 2007;62:423-8.
- Koike AK, Unutzer J, Wells KB. Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness. *Am J Psychiatry* 2002;159:1738-45.
- Kojima M, Hayano J, Tokudome S, et al. Independent associations of alexithymia and social support with depression in hemodialysis patients. *J Psychosom Res* 2007;63: 349-56.
- Kotlyar M, Dysken M, Adson DE. Update on drug-induced depression in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:288-300.
- Kraus MR, Schafer A, Faller H, et al. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64:708-14.
- Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000;157:683-94.
- Krystal JH. Neuroplasticity as a target for the pharmacotherapy of psychiatric disorders: New opportunities for synergy with psychotherapy. *Biol Psychiatry* 2007;62:833-4.
- Lane R, Baldwin D, Preskorn S. The SSRIs: advantages, disadvantages and differences. *J Psychopharmacol* 1995;9:163-78.
- Lin EH, Katon W, Von Korff M, et al. IMPACT Investigators. Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2428-9.
- Maxmen JS. *Psychotropic drugs: Fast facts*. New York, London: WW Norton & Company; 1991.
- Mohr DC, Genain C. Social support as a buffer in the relationship between treatment for depression and T-cell production of interferon gamma in patients with multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 2004;57:155-8.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
- Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry*. 1996;153:311-320.
- Parker G, Hadzi-Pavlovic D. *Melancholia: A disorder of movement and mood*. New York: Cambridge University Press;1996.
- Patten SB, Barbui C. Drug-induced depression: A systematic review to inform clinical practice. *Psychother Psychosom* 2004;73:207-15.
- Paykel ES. Use of the Hamilton Depression Scale in general practice. *Psychopharmacol Ser* 1990;9:40-7.
- Radloff LS. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1977;1:385-401.
- Raison CL, Capuron L, Miller H. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27:24-31.
- Robinson MJ, Levenson JL. The use of psychotropics in the medically ill. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2:247-55.

- Robinson MJ, Qaqish RB. Practical psychopharmacology in HIV-1 and acquired immunodeficiency syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 2002;25:149-75.
- Rodin GM. Somatization: A perspective from self psychology. *J Am Acad Psychoanal* 1991;19:367-84.
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, et al. Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:72-80.
- Sartorius N, Davidian H. Depressive disorders in different cultures: Report on the WHO-Collaborative-Study on Standardized Assessment of Depressive Disorders. Geneva: World Health Organization; 1983.
- Sartorius N, WHO, de Giralamo G, et al. Treatment of mental disorders. A review of effectiveness. Philadelphia: APPI; 1993.
- Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:201-17.
- Scott J. Cognitive therapy of affective disorders: A review. *J Affect Disord* 1996;37:1-11.
- Shapiro PA, Lidagoster L, Glassman AH. Depression and heart disease. *Psychiatr Ann* 1997;27:347-52.
- Southwick SM, Vythilingam M, Charney DS. The psychobiology of depression and resilience to stress: Implications for prevention and treatment. *Annu Rev Clin Psychol* 2005;1:255-91.
- Terman M, Terman JS, Quitkin FM, et al. Light therapy for seasonal affective disorder: A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* 1989;2:1-22.
- Thompson A, Silverman B, Dzung L, et al. Psychotropic medications and HIV. *Clin Infect Dis* 2006;42:1 305-10.
- Ustun TB, Sartorius N, eds. Mental illness in general health practice: An international study. Chichester: John Wiley and Sons;1995.
- von Ammon Cavanaugh S, Furlanetto LM, Creech SD, et al. Medical illness, past depression, and present depression: A predictive triad for in-hospital mortality. *Am J Psychiatry* 2001;158:43-8.
- Walters P, Tylee A. In: Maj M, Lopez-Ibor J, Sartorius N, et al., eds. Early detection and management of mental disorders. World Psychiatric Association, Chichester: John Wiley;2005.
- Weihs KL, Simmens SJ, Mizrahi J, et al. Dependable social relationships predict overall survival in Stages II and III breast carcinoma patients *J Psychosom Res* 2005;59:299-306.
- Wetteberg L. Chronobiological aspects of affective disorders: New possibilities for prevention. In: Hippius H, Stefanis C, eds. Research in mood disorders (Psychiatry in Progress). Seattle, Toronto: Hogrefe and Huber; 1994:31-43.
- WPA/PTD Educational Program on Depressive Disorders. WPA/PTD. Overview and fundamental aspects [Core Module]. New York: NCM Publishers; 1998.
- Wurtman RJ. Genes, stress, and depression. *Metabolism*. 2005;54:16-9.
- Wynn GH, Sandson NB, Cozza KL. Gastrointestinal medications. *Psychosomatics* 2007;48:79-85.

Yesavage JA, Brink TL. Development and validation of a geriatric depression screening scale; A preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983;17:37-49.

Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, et al. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial

infarction. *Arch Intern Med* 2000;160:1818-23.

Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.

Zung WWK, Broadhead WE, Roth ME. Prevalence of depressive symptoms in primary care. *J Fam Pract* 1993;37:337-44.

Глава 2

Депрессивные расстройства у неврологических пациентов

Симптомы депрессии — обычное явление у лиц, страдающих неврологическими заболеваниями. Однако взаимосвязи между соответствующими симптомами и обуславливающими их расстройствами имеют сложный характер. Недавно изданная книга под редакцией Lyketsos et al (2006) детально рассматривает этот вопрос и обеспечивает представляемую в данной главе информацию необходимыми иллюстрациями.

Constantine G. Lyketsos, M.D., MHS

ЭПИЛЕПСИЯ

Взаимосвязь между депрессивными расстройствами и эпилепсией известна с древности, и такие исторические фигуры как Гиппократ и Аретеус указывали на близость между ними (Lewis, 1934). Эпилепсией в развитых странах страдает от 0,4 до 1,0 % населения. Kanner (2003) указывал, что у 6-30 % всех пациентов, страдающих эпилепсией, и не менее, чем у 50 % стационарных пациентов с этим расстройством, развивается умеренная или тяжелая депрессия. У 62 % пациентов с резистентными к терапии сложными парциальными припадками в прошлом отмечались депрессивные нарушения, причем в 38 % они соответствовали критериям большого депрессивного расстройства (Victoroff et al., 1990). Основное внимание в этом разделе будет уделяться депрессии при эпилепсии, которую обычно обозначают как межприступную или интериктальную депрессию.

Хотя в целом клинические проявления интериктальной депрессии аналогичны депрессии у пациентов без эпилепсии, примерно у одной трети больных депрессия носит атипичный характер. Некоторые исследователи описали повторяющиеся аффективные синдромы, которые напоминают дистимию и могут длиться от нескольких часов до нескольких недель (Hermann et al., 1991). Другие сообщают о таких состояниях, как хроническая дистимия с ангедонией, чувством усталости, тревогой, раздражительностью, низким порогом фрустрации, а также неустойчивостью настроения и слезливостью (Kanner, 2003 b). Кроме того, исследователи описывают состояния, характеризующиеся изменчивым настроением с похожими на дистимию эпизодами, на фоне которых может возникать короткий период эйфории, раздражительность, взрывчатость, тревога, подозрительность, нейровегетативная симптоматика, самоповреждающее поведение и тягостные переживания. Частота суицидов у больных эпилепсией (в особенности при височной эпилепсии) в четыре раза выше, чем в общей популяции (Harris, Barraclough, 1997). К факторам повышенного риска совершения самоубийства при эпилепсии относятся суицидальные попытки в прошлом, психические расстройства у родственников или самих больных, а также наличие стрессовых событий в жизни пациентов (Robertson, 1997b).

Поскольку применение противоэпилептических средств может вызывать изменения настроения — как в сторону улучшения, так и ухудшения, при назначении этих препаратов

депрессивным больным с эпилепсией должно проводиться с осторожностью. Лечение фенобарбиталом, примидоном, тиагабином, вигабатрином и фелбаматом обычно сочетается с развитием симптомов депрессии. Напротив, у карбамазепина, вальпроата и ламотриджина обнаруживается нормотимическое действие, и они могут применяться при лечении аффективных расстройств. Снижение дозировок этих препаратов может приводить к развитию депрессии.

Лечение депрессии при эпилепсии мало изучено. Опубликовано всего одно рандомизированное двойное слепое исследование. По имеющимся данным (испытание не было плацебо-контролируемым) выявлено преимущество номифензина при лечении депрессии у пациентов с эпилепсией по сравнению с amitриптилином (Robertson и Trimble, 1985). Соответственно рекомендации, представленные в этом разделе, основаны на клиническом опыте.

Хотя антидепрессанты, особенно трициклические, могут снижать порог судорожной готовности, на практике у пациентов с хорошим уровнем терапевтического контроля эпилепсии этот факт представляет скорее теоретический интерес, чем практический. Тем не менее, необходимо избегать назначения мапротилина, бупроприона, амоксапина и кломипрамина при лечении депрессии, сочетающейся с эпилепсией, в связи с их влиянием на порог судорожной готовности (Curran и Pauw, 1998).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (например, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин) являются препаратами выбора для лечения депрессии при эпилепсии. Они хорошо переносятся и эффективны у больных с эпилепсией, обладают наименьшим действием на порог судорожной готовности из всех имеющихся в настоящее время антидепрессантов (Kanner et al., 2000). Венлафаксин также оказывается эффективным и безопасным у больных с эпилепсией (Kanner, 2003a).

Трициклические антидепрессанты также хорошо переносятся (Blumer и Zielinski, 1988). Однако, учитывая связанный с основным заболеванием суицидальный риск у пациентов с эпилепсией и возможность передозировки ТЦА, этот класс лекарственных средств менее предпочтителен. Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) также хорошо переносятся, но менее просты в применении вследствие требуемых ограничений в пище. Прошедшая клинические испытания улучшенная лекарственная формула селегилина может быть исключением из этого правила. Чтобы уменьшить риск возникновения припадков или ухудшения их протекания, оптимальным является начинать терапию антидепрессантами с низких дозировок с постепенным увеличением до достижения удовлетворительного клинического или требуемого эффекта.

Следует остановиться на фармакокинетических взаимодействиях между противозэпилептическими препаратами и антидепрессантами (McConnell и Duncan, 1998). Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, окскарбамазепин и топирамата имеют свойства индукции ферментов, что может влиять на метаболизм антидепрессантов. Напротив, флуоксетин, пароксетин, флувоксамин и сертралин ингибируют цитохромы P450 и таким образом могут повышать концентрацию противозэпилептических препаратов

(например, сертралин может повышать уровень фенитоина). Взаимодействие ИМАО с карбамазепином может приводить к гипертоническим кризам, в то время как комбинированное применение флуоксетина и карбамазепина — к развитию серотонинового синдрома (Dursun et al., 1993).

Электросудорожная терапия (ЭСТ) может использоваться при лечении депрессии у тех пациентов с эпилепсией, которые не отвечают на терапию антидепрессантами или когда необходимо более активное лечение в связи с наличием суицидального риска. ЭСТ редко применяется по причине вероятного развития эпилептического статуса или увеличения частоты припадков (Keller и Bernstein, 1993).

ИНСУЛЬТ

В 1921 г Крепелин описал связь депрессии и инсульта у своих пациентов. С того времени общепринятым является мнение, что расстройства настроения относятся к специфическим осложнениям инсульта (Folstein et al., 1977), (Robinson et al., 1987), (Robinson et al., 1993); постинсультное психическое состояние наиболее часто характеризуется депрессивными расстройствами (Burvill et al., 1995). Однако остается неопределенность в отношении случаев возникновения и лечения депрессии у больных, перенесших инсульт в прошлом. Постановка диагноза депрессии больным, перенесшим инсульт в прошлом, может быть затруднительной в связи с имеющимся постинсультным повреждением мозга и неврологическим дефицитом — например, афазия может затруднить понимание врачом того, что говорит больной.

Большое депрессивное расстройство встречается у примерно 25 % больных в остром периоде после инсульта (Astrom et al., 1993; Robinson et al., 1983) и схоже с таковым у пациентов, которые не переносили инсульт (Lipsey et al., 1986). Симптомы депрессии у пациентов, перенесших инсульт в прошлом, дополнительно к длительной подавленности включают недостаток энергии, снижение самооценки, снижение концентрации внимания, анорексию, нарушение сна, пессимизм и ангедонию; суицидальные идеи также не являются редкими. Менее тяжелые клинические формы депрессии (малое депрессивное расстройство или дистимия с меньшим количеством симптомов) могут встречаться у 20 % постинсультных больных (Robinson et al., 1983) и имеют неблагоприятный прогноз (Robinson et al., 1984).

Ввиду тяжести и продолжительности постинсультных депрессий и их отрицательного воздействия на реабилитацию необходимо проведение эффективной терапии вне зависимости от локализации повреждения мозга. В двух рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях по применению ТЦА нортриптилина и одном аналогичном исследовании по применению СИОЗС циталопрама показана эффективность данных препаратов при постинсультных депрессиях (Andersen et al., 1994; Lipsey et al., 1984; Robinson et al., 2000). Основываясь на результатах исследований, пробное назначение циталопрама или нортриптилина является рациональным подходом в терапии постинсультных депрессий. Если циталопрам оказывается неэффективным или плохо

переносится, при отсутствии противопоказаний предписывается назначать нортриптилин, при этом возможен и обратный порядок назначения. Нортриптилин является предпочтительным в ряду ТЦА в связи с тем, что обычно он оказывает меньшее ортостатическое действие, седацию и антихолинэргические эффекты по сравнению с другими препаратами этого класса и имеет установленные эффективные сывороточные уровни. Если депрессия сочетается с бредом, у пациента имеются устойчивые суицидальные намерения или идеи, должен быть рассмотрен вариант более агрессивной терапии, такой как усиление эффекта антидепрессантов добавлением лития или антипсихотических препаратов, проведение ЭСТ или должна быть обеспечена госпитализация в психиатрический стационар.

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Депрессивные симптомы были отмечены самим Паркинсоном, когда он детально описывал пациента как «первично сангвиника, в настоящее время подавленного и меланхоличного» (Maueux, 1990), и связь депрессии с болезнью Паркинсона (БП) в настоящее время достоверно установлена. Последние исследования подтвердили, что депрессивные расстройства часто встречаются при БП, сообщают приблизительно о 40 – 50 % частоте распространенности депрессии при данном заболевании (Slaughter et al., 2001). Чуть меньше половины больных при этом страдают большим депрессивным расстройством, в то время как большинство пациентов с болезнью Паркинсона имеют более легкие формы депрессии (например, дистимию, малую и субсиндромальную депрессию). К сожалению, депрессия не выявляется врачами общей практики более чем в половине случаев, вероятно, в связи с превалированием по тяжести болезни Паркинсона над синдромом депрессии (Shulman et al., 2002). Основные отличительные признаки большого депрессивного расстройства при болезни Паркинсона включают устойчивое подавленное настроение, снижение способности радоваться и/или сужение обычного для больного круга интересов (Marsh et al., 2005). Тревога и коморбидные расстройства тревожного спектра также распространены у больных БП и могут предшествовать развитию депрессии (Menza et al., 1993).

Существующих в настоящее время данных недостаточно для того, чтобы определить, какое лечение является наиболее эффективным для лечения расстройств настроения при БП (Weintraub et al., 2005). Так как имеющиеся рекомендации, по меньшей мере, небезопасны, необходимо проведение большего числа исследований по применению антидепрессантов. Тем не менее, клинические испытания ограничены и мало изучают лечение данных пациентов, также недостаточно данных о подтверждении превосходства одного антидепрессанта над другим при лечении больных с болезнью Паркинсона (Richard et al., 1997). Стратегия режима дозирования не отличается от общей практики, принятой в геронтопсихиатрии: начинают с низких и медленно титруют до достижения требуемых эффективных доз. СИОЗС являются наиболее часто используемыми препаратами при лечении больных болезнью Паркинсона, и эти препараты являются препаратами выбора при данном заболевании. Однако ТЦА также часто оказываются необходимыми ввиду того,

что они более эффективны. Если симптомы депрессии не исчезают, необходимо увеличивать стандартную эффективную дозировку или сменить препарат. ЭСТ показана пациентам с тяжелой депрессией, резистентным к терапии антидепрессантами, или когда больной находится в состоянии истощения или велик риск суицида. ЭСТ также может использоваться для купирования двигательных симптомов болезни Паркинсона при отсутствии коморбидных расстройств настроения (Faber и Trimble, 1991). Большинство пациентов с болезнью Паркинсона, которые достигли хорошего эффекта терапии депрессии, нуждаются в длительном поддерживающем лечении в связи с тем, что симптомы данного аффективного расстройства часто вновь возникают при уменьшении дозировок антидепрессантов.

ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА.

Большое депрессивное расстройство наблюдается примерно в 25 % случаев черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Симптомы депрессии, которые встречаются у больных ЧМТ, включают: устойчивую печаль, чувство вины, чувство бесполезности и безнадежности, суицидальные мысли, ангедонию и изменение паттернов сна, аппетита и энергии. Эти симптомы могут сочетаться с бредом и галлюцинациями. Необходимо отметить, что изменения сна, аппетита, энергии могут быть следствием самого повреждения мозга или вызваны шумом, стимуляцией или нарушением привычного жизненного уклада в связи с длительной госпитализацией в ранний период после ЧМТ. Предшествующие травме сниженное социальное функционирование и поражение левого дорсолатерального лобного и/или левого базального ганглия увеличивают вероятность того, что у пациентов разовьется большое депрессивное расстройство после ЧМТ (Jorge et al., 1993).

Варианты фармакотерапии для лечения депрессии после ЧМТ включают антидепрессанты, психостимуляторы и ЭСТ. СИОЗС являются препаратами выбора для данной группы больных в связи с наименьшим количеством побочных эффектов. К препаратам второго ряда относятся венлафаксин и митразапин. Лекарственные средства с антихолинэргическим действием, такие как ТЦА (например, амитриптилин, нортриптилин) и бупропион должны рассматриваться в качестве препаратов третьего ряда в связи с тем, что они могут ухудшать другие симптомы ЧМТ. Психостимуляторы (например, метилфенидат) и допаминергические вещества (например, амантадин) достаточно часто оказываются эффективными при использовании их для усиления антидепрессантов. ЭСТ высокоэффективна у перенесших ЧМТ больных с резистентной депрессией. Пациенты, перенесшие ЧМТ, страдающие большим депрессивным и психотическими расстройствами, часто нуждаются в назначении антипсихотических препаратов (таких как арипипразол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон). Эффективные психотерапевтические подходы в лечении депрессии у больных после перенесенной ЧМТ включают поддерживающую терапию, интерперсональную терапию и когнитивно-бихевиоральную терапию.

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Депрессия была одним из первых симптомов, связь которых с рассеянным склерозом (РС) обнаруживалась со времен самых ранних описаний этого заболевания. Жан-Мартин Шарко (1825-1893), который впервые провел тщательное и всестороннее клинико-фармакологическое описание рассеянного склероза, описал тяжелую депрессию в случае его первой пациентки Mlle.V., 31-летней женщины, которая перестала есть, и которую кормили с помощью желудочного зонда, чтобы она продолжала жить.

Одномоментная распространенность большого депрессивного расстройства среди пациентов больных рассеянным склерозом составляет 15 – 30 %, в то время как распространенность депрессивного расстройства за период жизни больных с данным заболеванием составляет 40 – 60 % (Caine и Schwid, 2002). Этот показатель в 3 – 10 раз превышает уровень распространенности большого депрессивного расстройства в общей популяции. Кроме того, депрессия более типична для РС, чем для других хронических заболеваний, включая неврологические расстройства. Прогрессирующее чувство усталости, которое почти всегда препятствует активности пациента, рассматривается как наиболее специфичный симптом депрессии до момента, когда доказано обратное.

Распространенность наличия суицидальных идей в совокупности составляет 30 % среди больных рассеянным склерозом, тогда как 6-12 % пациентов с данным неврологическим расстройством совершают суицидальную попытку. Данный показатель в 7,5 раз выше соответствующего показателя в аналогичной возрастной группе общей популяции. В одном исследовании сообщается о том, что суицид находится на третьем месте среди причины смерти больных рассеянным склерозом (Sadovnick et al., 1991).

При выборе антидепрессанта для лечения пациентов с рассеянным склерозом врачи должны учитывать побочные эффекты препаратов и сопоставлять их с имеющимися расстройствами больного. Бупроприон, флуоксетин и венлафаксин могут проявлять активирующее действие и могут уменьшать чувство усталости; напротив, действие являющихся седативными и повышающими аппетит дезипрамина, миртазапина и пароксетина может быть полезным при лечении больных с бессонницей и анорексией. На выбор антидепрессанта также влияет возможность одновременного лечения и коморбидных расстройств, которые часто встречаются при рассеянном склерозе. Например, ТЦА и дулоксетин являются препаратами выбора для лечения сопутствующей рассеянному склерозу неврологической боли.

В исследованиях психотерапии депрессии у больных РС изучены когнитивно-бихевиоральная, релаксационная и групповая терапия. Психотерапия, которая нацелена на развитие копинг-навыков, более эффективна, чем личностно-ориентированная терапия. По имеющимся данным, когнитивно-бихевиоральная терапия более эффективна у больных рассеянным склерозом (Mohr et al., 2001).

Эмпирические данные также свидетельствуют о том, что физическая нагрузка является эффективным дополнительным методом лечения депрессии у больных рассеянным

склерозом, потому что она приводит к улучшению настроения, сексуальной функции, устранению боли и усталости.

ДРУГИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Депрессивные расстройства могут также возникать в контексте менее распространенных неврологических заболеваний (таблица 2.1). Пациенты, испытывающие или предъявляющие жалобы на сниженное настроение и симптомы, связанные с депрессивным расстройством, снижение мотивации и проблемы в реабилитации, должны получать терапию антидепрессантами. Silver et al (1990) дают следующие рекомендации, касающиеся психофармакологического подхода при лечении депрессии у больных с неврологическими заболеваниями:

- 1) Выбор антидепрессанта должен основываться прежде всего на профиле побочных эффектов препарата; лекарства с наименьшими седативными, гипотензивными и антихолинергическими эффектами являются более предпочтительными;
- 2) Уровень антидепрессанта в плазме должен контролироваться, если это возможно. Если пациент получает массивную гипотензивную, смешанную или седативную терапию, доза антидепрессанта должна быть снижена.
- 3) Лечение необходимо продолжить как минимум в течение 6 месяцев после клинического улучшения.

Табл.2.1.

Депрессия при мало распространенных неврологических заболеваниях

Расстройство	Авторы	Комментарии	Лечение
Болезнь Гентингтона (БГ)	Di Maio et al., 1993a,b; O'Shea, 1997	Депрессия является наиболее распространенным психическим заболеванием у больных с болезнью Гентингтона. Стрессовые события в жизни (43,1 %) могут приводить к диагностическим ошибкам Депрессия может предшествовать неврологическим симптомам Депрессия может выявляться в субпопуляции семей с БГ Повышен риск суицидов и умышленного самоповреждения.	Пациенты должны симптоматически получать тетрабеназин +антипсихотики+ клозапин (при психозах), ЭСТ при необходимости
Синдром Жилиа де ля Туретта	Robertson et al., 1993, 1997a	Депрессивные расстройства и тревога встречаются чаще, чем в группе контроля Обнаружена коморбидность с обсессивно-компульсивным расстройством.	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) для лечения депрессии и обсессивно-компульсивного расстройства
Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация)	Dening, 1985	Психические расстройства обычно возникают позже, однако у 20 % больных они могут предшествовать началу неврологических расстройств	Лекарства, содержащие антителиа: димеркапрол, пеницилламин
Спастическая кривошея	Jahanashahi и Marsden, 1992	Часто встречается депрессивное расстройство; возможно, как следствие неправильной осанки	Симптоматическое лечение депрессии с помощью местно вводимого

			ботулинового токсина
Миастения (Myasthenia Gravis)	Rohr, 1992	Психическое расстройство наблюдается у 20 % больных; молодой возраст находится в группе риска	Трициклические антидепрессанты могут ухудшить симптомы; использовать ЭСТ и плазмаферез

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994;25:1099-1104.
- Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients: A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993;24:976-82.
- Blumer D, Zielinski J. Pharmacologic management of psychiatric disorders associated with epilepsy. *J Epilepsy* 1988;1:135-50.
- Burvill GA, Johnson GA, Jamrozik KD, et al. Prevalence of depression after stroke: The Perth community stroke study. *Br J Psychiatry* 1995;166:320-7.
- Caine ED, Schwid SR. Multiple sclerosis, depression, and the risk of suicide. *Neurology* 2002;59:662-3.
- Curran S, de Pauw K. Selecting an antidepressant for use in a patient with epilepsy. Safety considerations. *Drug Saf* 1998;18:125-33.
- Dening TR. Psychiatric aspects of Wilson's disease. *Br J Psychiatry* 1985;147:877-82.
- Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, et al. Onset symptoms in 510 patients with Huntington's disease. *J Med Genet* 1993a;30:289-92.
- Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, et al. Suicide risk in Huntington's disease. *J Med Genet* 1993b;30:293-5.
- Dursun SM, Mathew VM, Reveley MA. Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine [letter]. *Lancet* 1993;342:442-3.
- Faber R, Trimble MR. Electroconvulsive therapy in Parkinson's disease and other movement disorders. *Mov Disord* 1991;6:293-303.
- Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:1018-20.
- Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205-28.
- Hermann BP, Seidenberg M, Haltiner A, et al. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1991;30:1205-18.
- Jahanashahi M, Marsden CD. Psychological functioning before and after treatment of torticollis with botulinum toxin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:229-31.

- Jorge RE, Robinson RG., Moser D, Tateno A, et al. Major depression following traumatic brain injury. *Arch Gen Psychiatry* 1993;61:42-50.
- Kanner AM. Depression in epilepsy: A frequently neglected multifaceted disorder. *Epilepsy Behav* 2003a;4:11-9.
- Kanner AM. Depression in epilepsy: Prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003b;54:388-98.
- Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? *Epilepsy Behav* 2000;1:100-5.
- Keller CH, Bernstein HJ. ECT as a treatment for neurologic illness. In: Coffey CE, ed.. *The clinical science of electroconvulsive therapy*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1993:183-210.
- Lewis AJ. Melancholia: A historical review. *J Ment Sci* 1934;80:1-42.
- Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, et al. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: A double-blind study. *Lancet* 1984;1(8372):297-300.
- Lipsey JR, Spencer WC, Rabins PV, et al. Phenomenological comparison of poststroke depression and functional depression. *Am J Psychiatry* 1986;143:527-9.
- Lyketsos CG, Rabins PV, Lipsey JR, et al, eds. *Psychiatric aspects of neurologic diseases: Practical approaches to patient care*. New York: Oxford University Press; 2007.
- Marsh L, McDonald WM, Cummings J, et al. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2005;21:148-58.
- Mayeux R. Depression in the patient with Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry* 1990;51:20-5.
- McConnell H, Duncan D. Treatment of psychiatric comorbidity in epilepsy. In: McConnell HW, Snyder PJ, eds. *Psychiatric comorbidity in epilepsy: Basic mechanisms, diagnosis, and treatment*. Washington, DC: American Psychiatric Press;1998:245-361.
- Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: Comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993;34:465-70.
- Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, et al. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:942-9.
- O'Shea B. 1997. A review of Huntington's Disease. *Int J. Psychiatry Clinical Practice*.1:135-140.
- Richard IH, Kurlan R, Parkinson Study Group. A survey of antidepressant usage in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1168-70.
- Robertson MM, Channon S, Baker JE, et al. The psychopathology of Gilles de la Tourette's syndrome: A controlled study. *Br J Psychiatry* 1993;162:114-7.
- Robertson MM. Depression in neurological disorders. In: Robertson MM, Katona CLE, eds. *Depression and physical illness*. Chichester: John Wiley and Sons; 1997:305-40.
- Robertson MM. Suicide, parasuicide, and epilepsy. In: Engel, Jr. J, Pedley TA, eds.

- Epilepsy: A comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997.
- Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *J Affect Disord* 1985;9:127-36.
- Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, et al. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: Findings during the initial evaluation. *Stroke* 1983;14:736-41.
- Robinson RG, Coyle JT, Starr LB, et al. A two-year longitudinal study of mood disorders following stroke: Prevalence and duration at 6 months follow-up. *Br J Psychiatry* 1984;144:256-62.
- Robinson RG, Parikh RM, Lipsey JR, et al. Pathological laughing and crying following stroke: Validation of a measurement scale and a double-blind treatment study. *Am J Psychiatry* 1993;150:286-93.
- Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: A placebo-controlled double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000;157:351-9.
- Rohr W. Myasthenia gravis in the frontier of psychiatric diagnosis. *Psychiatr Prax* 1992;19:157-63.
- Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, et al. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991;41:1193-6.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:193-7.
- Silver JM, Hales RE, Yudofsky SC. Psychopharmacology of depression in neurologic disorders. *J Clin Psychiatry* 1990;51:33-9.
- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, et al. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:187-96.
- Victoroff JI, Benson DF, Engel J Jr, et al. Interictal depression in patients with medically intractable complex partial seizures: Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Ann Neurol* 1990;28:221.
- Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: A review and meta-analysis. *Mov Disord* 2005;20:1161-9.

Глава 3

Депрессивные расстройства и сердечно-сосудистая патология

Lawson Wulsin, MD

Несмотря на то, что депрессия увеличивает вероятность смерти у перенесшего инфаркт больного более чем в три раза на протяжении последующих 6 месяцев (Glassman и Shapiro, 1998; Rudisch и Nemeroff, 2003), до сих пор лишь в немногих сердечно-сосудистых центрах кардиологи проводят целенаправленное выявление депрессии, сопровождающей инфаркт миокарда. Большое депрессивное расстройство возникает у 15 – 30 % больных с острыми коронарными синдромами. По данным Frasure-Smith et al. (1995), большое депрессивное расстройство у находящихся в госпиталях постинфарктных больных существенно повышает риск смертности в первые 6 месяцев. На сегодняшний день получены доказательства того, что наличие депрессивных симптомов является фактором, повышающим риск смертности в отсроченном периоде после ИМ (в течение последующих 18 месяцев) (Frasure-Smith и Lesperance, 2003). Депрессия также в три раза увеличивает вероятность того, что пациент, страдающий любым хроническим заболеванием, в течение трех месяцев перестанет соблюдать режим терапии (DiMatteo, 2000).

По данным последнего метаанализа (van Melle et al., 2004), депрессия в постинфарктном периоде в 2 – 2,5 раза повышает риск общей смертности, а также риск появления сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, депрессия у таких больных является основной причиной неполного выздоровления (Ladwig et al., 1994), снижения качества жизни (Beck et al., 2001), отсроченного выхода на работу (Soderman et al., 2003), несоблюдения режима терапии (Soderman et al., 2003) и пренебрежения реабилитационными мероприятиями (Lane et al., 2001). Считается, что приблизительно каждый пятый пациент в постинфарктном периоде страдает депрессией (Schleifer et al., 1989).

Только половина из всех больных депрессией получает какую-либо терапию, и лишь у пятой части больных она является эффективной. Нелеченная депрессия часто становится причиной срыва терапии хронических соматических заболеваний, в частности, патологии сердца (Kessler, 2003). Пациенты, а также врачи первичной медицинской сети, которые на протяжении многих лет помогают им справляться с хроническими заболеваниями, нуждаются в эффективных стратегиях для предотвращения депрессии. В таблице 3.1 кратко изложены основные связи депрессивных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 3.1

<p>Депрессия приводит к четырем из шести основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: курение, ожирение, гиподинамия и диабет</p>	<p>Депрессия влияет на сердечно-сосудистые заболевания двумя патогенетическими путями:</p> <p>1) поведенческим</p> <p>2) нейроэндокринным</p>	<p>Поведенческое звено включает низкую приверженность лечению, бедную социальную поддержку, высококалорийное питание, малоподвижный образ жизни, злоупотребление психоактивными веществами, в особенности курение</p>	<p>Нейроэндокринное звено включает повышенную активность систем, обеспечивающих стрессовые реакции, нарушение вегетативной регуляции, низкую вариабельность сердечного ритма, повышенную агрегацию тромбоцитов и усиленное воспалительное поражение сосудов</p>	<p>В соответствии с гипотезой «сосудистой депрессии», поражение коронарных артерий может способствовать возникновению депрессии с поздним началом. Это связано со сниженной или измененной перфузией в ключевых областях лимбической системы и лобных долей</p>
--	---	---	---	---

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА КАК ФАКТОР РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

Депрессия является независимым фактором повышения риска как возникновения сердечно-сосудистого заболевания (Rugulies, 2002; Wulsin и Singal, 2003), так и прогрессирования существующей патологии коронарных сосудов (Wulsin, 2004). По данным van Melle et al. (2004), основанным на обзоре 22 исследований исходов ИМ, она более чем в два раза увеличивает общую смертность (отношение шансов 2,4) и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (отношение шансов 2,6), а также частоту возникновения сердечно-сосудистой патологии (отношение шансов 2,0). В аналогичном обзоре, включающем 20 исследований исходов ишемической болезни, риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных депрессией, в течение 2-х лет был после выявления депрессии выше, чем в первые 6 месяцев (Barth et al., 2004). Несмотря на множественные методологические различия, данные проспективных, методологически валидных, этиологических и прогностических исследований, использующих объективные критерии исходов и методы оценки симптомов депрессии, в высокой степени согласуются с тем, что депрессия является фактором риска как развития, так и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (Frasure-Smith и Lesperance, 2005).

Хотя умеренные депрессивные расстройства значительно повышают смертность, более тяжелые формы депрессии увеличивают ее в большей степени. На данный «дозозависимый» эффект указывают многочисленные исследования (Drago et al., 2007; Wulsin, 2004). По данным van Melle et al. (2007), лечение депрессии в постинфарктном периоде не улучшает долгосрочное течение депрессии и прогноз в отношении сердечной патологии в сравнении со стандартной терапией. Однако в некоторых недавних публикациях высказывается мнение, что отдельные виды депрессии в постинфарктном периоде могут утяжелять исход заболевания. По данным De

Jonge et al. (2006a), только соматические симптомы (но не когнитивные, аффективные и не симптомы, связанные с аппетитом) ухудшают прогноз кардиологического заболевания. Другие исследователи установили, что лишь заболеваемость депрессией в постинфарктном периоде (то есть само возникновение депрессии в рамках хронического или нового рекуррентного эпизода депрессии) (De Jonge et al., 2006b; Grace et al., 2005) была связана с худшим исходом сердечно-сосудистого заболевания. По данным Bush et al. (2001г), даже минимальные симптомы депрессии повышают уровень смертности больных в постинфарктном периоде (Bush et al., 2001).

Несмотря на то, что влияние депрессии на сердечную недостаточность изучалось редко, имеются подтвержденные данные, которые свидетельствуют об аналогичном независимом вкладе депрессии в риск смертности (Junger, 2005; Vaccarino, 2001). Имеется сильная и дифференцированная связь между тяжестью депрессивных симптомов и летальным исходом в течение 6 месяцев.

Немного известно о патофизиологических механизмах, которые лежат в основе связи между возникающей после развития острого инфаркта миокарда депрессии, и увеличением заболеваемости и смертности. Для того, чтобы объяснить эту связь, были предложены различные био-поведенческие механизмы, включающие: поведенческие факторы риска (курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни), несоблюдение режима терапии, повышенные уровни воспалительных цитокинов, активацию тромбоцитов, вегетативные нарушения (сниженная вариабельность сердечного ритма), дисфункцию по оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и стресс, относящийся к самому заболеванию сердца (например, при остром инфаркте миокарда) (Evans et al., 2005; Lett et al., 2004; Rudish и Nemeroff, 2003).

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ.

Приблизительно 20 % пациентов с ишемической болезнью или застойной сердечной недостаточностью страдают большим депрессивным расстройством. Другие 20 % больных данной выборки имеют как минимум в течение двух недель малое депрессивное расстройство (2-4 симптома) (Freedland et al., 2003; Glassman и Shapiro, 1998; Rudisch и Nemeroff, 2003). В двух исследованиях пациентов с депрессией, выявленной в постинфарктном периоде, показано, что они в 30 % - 50 % случаев страдали данным аффективным расстройством до развития инфаркта. В одном из них установлено, что предшествующая депрессия была взаимосвязана с повышенным риском поздней сердечной недостаточности (Freedland et al., 2003; Glassman и Shapiro, 1998; Rudisch и Nemeroff, 2003). У кардиологических больных часто обнаруживаются установленные в психосоматических исследованиях и затем переведенные в операционильные инструменты (например, Диагностические критерии для психосоматического исследования) психологические составляющие, такие как деморализация, раздражительность, поведение типа А (Rafanelli et al., 2007).

Все чаще появлялись отдельные сообщения о первых депрессивных эпизодах, развивающихся вслед за возникновением сердечно-сосудистого заболевания. Это привело к формированию гипотезы, что сердечно-сосудистые заболевания выступают триггером развития депрессии. Впрочем, существует несколько исследований, в которых изучалась частота появления новых депрессивных расстройств, развивающихся вслед за сердечной патологией.

Гипотеза сосудистой депрессии предполагает, что нарушенная перфузия лимбической системы или важных отделов коры может объяснить развитие депрессивных расстройств в контексте периферического сосудистого заболевания (Alexopoulos, 2003). Так как в некоторых недавних исследованиях установлен тревожно высокий процент «бессимптомных инфарктов» у пожилых больных депрессией, считается, что латентная васкулярная болезнь может быть связана с новыми симптомами депрессии (Baldwin и O'Brien, 2002; Rao, 2000).

Сосудистая депрессия (депрессия с поздним началом, возникающая у лиц в возрасте более 50 лет в контексте известной сердечно-сосудистой патологии) встречается в равной степени у мужчин и женщин, и в меньшей степени может поддаваться лечению антидепрессантами.

ВЫЯВЛЕНИЕ

Когда врачам сообщают, что психическое состояние их пациентов соответствует критериям депрессивного расстройства, только две трети из них соглашались с диагнозом и необходимостью лечения. Несмотря на то, что врачи всегда были внимательны к оценке тяжести депрессии, они не выявляли хронические формы данного расстройства приблизительно в 40 % случаев (Koenig, 2007).

Клинически выраженную депрессию позволяют более чем с 80 % чувствительностью выявить два следующих скрининговых вопроса (Whooley et al., 1997).

Часто ли Вас беспокоило в течение последнего месяца:

- 1) плохое настроение, подавленность или безнадежность?
Нет / Да
- 2) снижение интереса или удовольствия от деятельности?
Нет / Да

Аналогичный набор вопросов может выявить пациентов с депрессией в анамнезе.

На протяжении жизни беспокоило ли Вас большую часть времени в течение 2 недель:

- 1) плохое настроение, подавленность или безнадежность?
Нет / Да
- 2) снижение интереса или удовольствия от деятельности?
Нет / Да

Если пациент отвечает «да» хотя бы на один из этих вопросов, это оправдывает дальнейший расспрос больного, с целью оценки типа и тяжести депрессии.

Первичный скрининг пациентов на выявление депрессии может выполняться работниками первичной медицинской сети или координаторами клинических исследований, имеющими минимальную подготовку, или даже самими пациентами. В последнем случае могут быть использованы такие инструменты как анкета депрессии Бека (Beck et al., 1961), вопросник здоровья пациента (PQ-9) (Kroenke, 2001) или самоотчетная версия анкеты депрессивных симптомов (Rush et al., 1986). Пациенты с отягощенным психиатрическим анамнезом или подтвержденными данными о том, что депрессивное расстройство осложняет кардиологическое заболевание, должны обследоваться психиатром.

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

Согласно данным, полученным в результате проспективного исследования 309 пациентов, приблизительно 20 % пациентов, перенесших коронарное шунтирование, страдают большим депрессивным расстройством в течение месяца после операции, и депрессия является мощным предиктором неблагоприятного исхода кардиологического заболевания (таким, как сниженная фракция выброса) в течение года (Connerney et al., 2001). Обычно депрессия не является противопоказанием к хирургическим вмешательствам на сердце, включая трансплантацию. Однако тщательная оценка и лечение депрессии необходимы для уменьшения вероятности того, что депрессия нанесет вред сложным режимам сердечно-сосудистой терапии. Психологические проблемы в случае трансплантации отличаются от таковых при других операциях на сердце. Эти различия связаны с двумя моментами: 1) особая психологическая ситуация, вызванная «жизнью с новым сердцем» и 2) необходимость строго выполнять рекомендации целого ряда врачей-специалистов после операции, особенно во время периода иммуносупрессии.

ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

В целом, принято считать «что хорошо для сердца, хорошо и для головного мозга». Основы комплексной терапии сердечно-сосудистого заболевания (например, физические нагрузки, снижение стресса, рыбий жир или пищевые добавки омега-3, снижение активности симпатической нервной системы) согласуются с комплексным лечением большого депрессивного расстройства. Другие виды нелекарственной терапии депрессии, такие как психотерапия, светотерапия, тренинг релаксации и электросудорожная терапия эффективны и безопасны для людей с обычными формами сердечной патологии.

В силу того, что взаимосвязь между депрессией и сердечно-сосудистыми заболеваниями устанавливается все более четко, стали проводиться исследования, направленные на изучение лекарственных и нелекарственных методов лечения этих больных. В таблице 3.2. обобщены цели, методы и результаты нескольких основных исследований в данной области.

Канадское исследование «CREATE» было первым рандомизированным контролируемым исследованием, призванным оценить эффективность лечения большого депрессивного расстройства у больных с сердечно-сосудистым заболеванием в острой фазе. В нем изучалась эффективность антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (циталопрам) и краткосрочной психотерапии (интерперсональной психотерапии). Циталопрам превосходил плацебо в данном исследовании, а интерперсональная психотерапия не была эффективнее стандартного лечения группы сравнения в снижении уровня депрессии, оценка которого проводилась независимо или по самооценке пациентов (Lesperance et al., 2007).

Исследование «ENRICHD» оценивало влияние когнитивно-бихевиоральной терапии на депрессию и прогноз кардиологического заболевания (Berkman et al., 2003). Наблюдалось улучшение психосоциального исхода в течение 6 месяцев в группе получавших вмешательство. Однако, после суммирования катамнестических данных за 29 месяцев, исследователями не было установлено достоверного различия в группе больных, не имеющих осложнений, между обычным лечением (75,9 %) и психосоциальным вмешательством (75,8 %).

Исследование «MIND-IT» представляло собой широкое исследование, в котором были сопоставлены эффекты лечения антидепрессантами и традиционного терапевтического подхода при хронической депрессии, а также их влияния на прогноз кардиологического заболевания. По имеющимся результатам, не выявлено значимых различий в исходе сердечно-сосудистого заболевания или депрессии между специальным лечением и традиционным терапевтическим подходом в процессе 18-месячного наблюдения (van Melle et al., 2007).

Традиционные лекарственные средства, применяющиеся в кардиологии, не вызывают депрессию, и в большинстве случаев, пациентам с депрессией и заболеванием сердца не приходится избегать приема каких-либо специфических сердечно-сосудистых препаратов. Долго существовавшее ошибочное представление о том, что бета-блокаторы, такие как пропранолол или атенолол, вызывают депрессию, было основано на поверхностных данных и к настоящему времени неоднократно опровергнуто рядом исследований последних нескольких лет (Ko, 2002). Более того, у больных депрессией пациентов с сердечной патологией бета-блокаторы хорошо зарекомендовали себя в качестве уменьшающих вегетативную лабильность лекарственных средств. В большинстве случаев, СИОЗС и особенно сертралин и циталопрам безопасны и эффективны при лечении депрессии у людей с ишемической болезнью сердца (Glassman et al., 2002; Lesperance et al., 2007). В недавнем исследовании «SADHART» показано, что сертралин является безопасными и эффективным при лечении депрессии у больных с ишемической болезнью сердца, однако оно не было нацелено на выявление различий между сертралином и плацебо во влиянии на уровень смертности (Glassman и et al., 2002).

В обоих исследованиях MIND-IT (van Melle et al., 2007) и ENRICHD исследователи не смогли показать, что лечение депрессии приводит к улучшению исходов основного заболевания после перенесенного инфаркта миокарда. Впрочем, не было до сих пор ни одного статистически достоверного исследования, чтобы убедительно проверить эту гипотезу (Carney и Freedland, 2007). Таким образом, имеющихся данных более чем достаточно для признания необходимости

разработки более совершенных методов лечения депрессии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у людей с повышенным риском развития такой патологии (Frasure-Smith и Lesperance, 2005).

Табл.3.2 Взаимоотношение между депрессией и сердечнососудистой патологией. Недавние исследования

Исследование	Авторы	Цель	Метод	Результаты и обсуждение
CREATE	Lesperace et al., 2007	Оценка эффективности циталопрама и ИПТ в лечении симптомов депрессии при ИБС и БДР	284 пациентов, рандомизированное, контролируемое, 12-недельное наблюдение, параллельные группы, дизайн 2*2	В исследовании проиллюстрирована эффективность циталопрама назначенного в связи с терапией БДР; не получено доказательств преимущества ИПТ перед традиционным терапевтическим подходом
ENRICHD	Berkman, 2003	Оценка того, может ли лечение депрессии улучшить прогноз кардиологического заболевания больных ИБС	2177 пациентов в постинфарктном периоде, рандомизированное клиническое испытание, индивидуально подобранное когнитивно-бихевиоральное психотерапевтическое вмешательство	Наблюдается улучшение исхода в отношении психологического состояния в течение 6 месяцев в группе, получающей вмешательство, в сравнении с контролем, но данный эффект не стойкий.
MIND-IT	van Melle et al., 2007	Оценка того, может ли лечение антидепрессантами и постинфарктного состояния улучшить долгосрочный прогноз в отношении депрессии и сердечно-сосудистой патологии	2177 больных в постинфарктном периоде, мультицентровое, рандомизированное, контролируемое исследование, сопоставляющее вмешательство с традиционным терапевтическим подходом	Активная терапия депрессии в постинфарктном периоде не улучшает долгосрочный прогноз в отношении депрессии либо кардиологической патологии в сравнении с традиционным терапевтическим подходом

SADHART	Glassman et al., 2002	Изучение безопасности и эффективности лечения сертралином ИБС у больных ССЗ	369 больных, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Сертралин безопасен у больных с ССЗ, но не было показано его превосходство по шкале Гамильтона оценки депрессии в сравнении с плацебо; данное испытание не было нацелено на выявление различий заболеваемости и смертности
---------	-----------------------	---	--	--

БДР — большое депрессивное расстройство, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПТ — интерперсональная психотерапия, ИМ — инфаркт миокарда,

В таблице 3.3. перечислены традиционно используемые антидепрессанты и ограничения их использования у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на то, что антидепрессанты первого поколения показали себя эффективными в лечении большинства пациентов с клинически выраженной депрессией, эти лекарства вызывают ряд побочных эффектов, из-за которых их применение ограничено у данной группы больных (Davidson et al., 2006). Например, трициклические антидепрессанты могут вызывать аритмию в постинфарктном периоде и противопоказаны больным с коронарной болезнью и аритмиями (Roose et al., 1994). С появлением антидепрессантов следующего поколения, в частности СИОЗС, более безопасных для пациентов с данной патологией, чем трициклические антидепрессанты, арсенал средств для терапии депрессии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями был расширен (Davidson et al., 2006). В нескольких исследованиях высказывается предположение, что СИОЗС могут предотвращать развитие сердечных заболеваний (Sauer et al., 2003). Так как СИОЗС могут умеренно снижать тенденцию к тромбообразованию, возможно, что они усиливают антикоагулянтные эффекты аспирина, варфарина или клопидогреля (Плавикс) и способствуют снижению свертываемости крови. В больших дозах (более 300 мг) венлафаксин может повышать давление. Митразапин может вызывать у некоторых пациентов прибавку в весе. В начале терапии бупропион может усиливать тревогу, однако это препарат выбора для депрессивных больных, желающих бросить курить или для того, чтобы избежать сексуальных проблем, связанных с приемом СИОЗС.

Вероятность того, что пациент ответит на терапию антидепрессантами, уменьшается по мере увеличения числа факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы. Следовательно, чтобы добиться хорошего ответа на терапию антидепрессантами, врачу необходимо исключить некоторые из этих факторов риска, равно как и настойчиво стремиться подобрать наилучшую комбинацию препаратов (Iosifescu et al., 2005).

Алгоритмы лечения депрессии у больных с сердечно-сосудистой патологией нуждаются в большей адаптации к данной группе пациентов и должны отличаться от подходов,

использующихся при лечении депрессий в общей популяции (Американская Психиатрическая Ассоциация, 2000).

Таблица 3.3. Кардиогенные эффекты антидепрессантов

Лекарственные средства	Кардиогенные эффекты	Выбор лечения
Ингибиторы обратного захвата серотонина Циталопрам (ципрамил) Эсциталопрам (ципралекс) Флуоксетин (прозак) Сертралин (золофт)	Может уменьшать свертываемость	Может требовать снижения дозы других антикоагулянтов
Разные Бупропион (Зибан) Венлафаксин (Велаксин, Эфевелон) Митразапин (Ремерон) Дулоксетин (Симбалта)	В дозах > 300 мг/сут может повышать артериальное давление Прибавка веса	Прекращение курения Следует избегать высоких дозировок у больных с высоким артериальным давлением Следует избегать у больных с сахарным диабетом или ожирением Вероятно более эффективен по сравнению с другими антидепрессантами в отношении болевого синдрома
Трициклические антидепрессанты Амитриптилин Нортиптилин Имипрамин Дезипрамин	Риск возникновения аритмии после перенесенного инфаркта миокарда	Следует избегать применения у всех больных с коронарной болезнью или людей из группы риска по данной патологии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- American Psychiatric Association Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000;157:1-45.
- Alexopoulos G. Vascular disease, depression, and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1178-80.
- Baldwin R, O'Brien J. Vascular basis of late-onset depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2002;180:157-60.
- Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:802-13.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
- Beck CA, Joseph L, Belisle P, et al., QOLAMI Investigators (Quality of life in acute myocardial infarction) Predictors of quality of life 6 months and 1 year after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;142:271-9.
- Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106-16.
- Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;88:337-41.
- Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, et al. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol* 1995;14:88-90.
- Carney RM, Freedland KE. Depression following myocardial infarction. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:381-2.
- Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, et al. Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med* 2005;165:1486-91.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2005;67(Suppl 1):S29-33.
- Carney RM, Freedland KE. Does treating depression improve survival after acute coronary syndrome? Invited commentary on... Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2007;190:467-8.
- Connerney I, Shapiro P, McLaughlin J, et al. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: A prospective study. *Lancet* 2001;358:1766-71.
- Davidson KW, Kupfer DJ, Bigger JT, et al., National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Assessment and treatment of depression in patients with cardiovascular disease: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Report. *Psychosom Med* 2006;68:645-50.
- de Jonge P, Ormel J, van den Brink RH, et al. Symptom dimensions of depression following myocardial infarction and their relationship with somatic health status and cardiovascular prognosis. *Am J Psychiatry* 2006a;163:138-44.
- de Jonge P, van den Brink RH, Spijkerman TA, et al. Only incident depressive episodes after myocardial infarction are associated with new cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2006b;48:2204-8.
- Dickens C, McGowan L, Percival C, et al. Association between depressive episode before first myocardial infarction and worse cardiac failure following infarction. *Psychosomatics* 2005;46:523-8.

- DiMatteo M, Lepper H, Croghan T. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-7.
- Drago S, Bergerone S, Anselmino M, et al. Depression in patients with acute myocardial infarction: Influence on autonomic nervous system and prognostic role. Results of a five-year follow-up study. *Int J Cardiol* 2007;115:46-51.
- ENRICH Investigators. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study intervention: Rationale and design. *Psychosom Med* 2001;63:747-55.
- Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al. Mood disorders in the medically ill: Scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005;58:175-89.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
- Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:627-36.
- Frasure-Smith N, Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005;67:S19-25.
- Freedland K, Rich M, Skala J, et al. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med* 2003;65:119-28.
- Grace SL, Abbey SE, Kapral MK, et al. Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:1179-85.
- Glassman A, O'Connor C, Califf R, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701-9.
- Glassman A, Shapiro P. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:4-11.
- Iosifescu DV, Clementi-Craven N, Fraguas R, et al. Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder. *Psychosom Med* 2005;67:703-6.
- Junger J, Schellberg D, Muller-Tasch T, et al. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:261-7.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Study Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-105.
- Ko D, Hebert P, Coffey C, et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-7.
- Koenig HG. Recognition of depression in medical patients with heart failure. *Psychosomatics* 2007;48:338-47.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-13.
- Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, et al. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:20-3.
- Kroenke K, Spitzer R, Williams J. Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-13.
- Lane D, Carroll D, Ring C, et al. Predictors of attendance at cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2001;51:497-501.
- Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367-79.

- Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: Evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004;66:305-15.
- Rafanelli C, Roncuzzi R, Ottolini F, et al. Psychological factors affecting cardiologic conditions. *Adv Psychosom Med* 2007;28:72-108.
- Rao R. Cerebrovascular disease and late life depression: An age old association revisited. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:410-33.
- Roose S, Glassman A, Attia E, et al. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 1994;151:1735-9.
- Rudisch B, Nemeroff C. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:227-40.
- Rugulies R. Depression as a predictor of coronary heart disease. *Am J Prev Med* 2002;23:51-61.
- Rush AJ, Giles DE, Schlessner MA, et al. The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): Preliminary findings. *Psychiatry Res* 1986;18:65-87.
- Sauer W, Berlin J, Kimmel S. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:32-6.
- Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149:1785-9.
- Soderman E, Lisspers J, Sundin O. Depression as a predictor of return to work in patients with coronary artery disease. *Soc Sci Med* 2003;56:193-202.
- Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, et al. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:199-205.
- van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: A meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814-22.
- van Melle JP, de Jonge P, Honig A, et al.; MIND-IT investigators. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2007;190:460-6.
- Whooley M, Avins A, Miranda J, et al. Case-finding instruments for depression. *J Gen Intern Med* 1997;12:439-45.
- Wulsin L, Singal B. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65:201-10.
- Wulsin LR. Is depression a major risk factor for coronary disease? A systematic review of the epidemiologic evidence. *Harv Rev Psychiatry* 2004;12:79-93.

Глава 4

Депрессивные расстройства в акушерской и гинекологической практике

Эта глава посвящена депрессивным расстройствам у женщин различного репродуктивного периода, включающего пременструальный синдром, менопаузу, беременность и связанные с ними состояния.

Sheila Marcus, M.D.

ПРЕМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (ПМС) И ПРЕМЕНСТРУАЛЬНОЕ ДИСФОРИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО (ПМДР)

По всему миру многие женщины (Chandra et al., 1995) испытывают изменения физического и психического состояния в пре- и менструальный периоды (Bancroft, 1993), хотя не все из них страдают от этих симптомов, и только некоторые обращаются за помощью к врачу. У 50–80% женщин репродуктивного периода наблюдаются умеренные пременструальные симптомы, у 20% отмечаются тяжелый пременструальный синдром (ПМС), который требует лечения, и только у 3–8% женщин эти симптомы соответствуют строгим критериям DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4th edition, text revision, Американская психиатрическая ассоциация, 2000) для пременструального дисфорического расстройства (ПМДР).

(Deuster et al., 1999; Perkonigg et al., 2004; Wittchen et al., 2002). Основные признаки ПМДР включают заметно сниженное настроение, тревогу, напряжение, эмоциональную лабильность, раздражительность, сонливость, повышенный аппетит, и соматические симптомы, такие как тяжесть в груди и головные боли. Согласно критериям DSM-IV-TR (Таблица 4.1) должно быть зарегистрировано 5 из 11 указанных симптомов в период поздней лютеиновой фазы, и эти признаки должны влиять на социальное и профессиональное функционирование.

Наличие в анамнезе депрессивного расстройства (Bancroft et al., 1994), также как и циклические изменения уровня гормонов яичников (Bancroft, 1993), нарушение регуляции серотонина (Halbreich и Tworek 1993; Kouri и Halbreich, 1997) способствуют формированию ПМС. Культуральные отношения к менструации, определенный когнитивный стиль, невротизм, личностные особенности и склонность к депрессивным состояниям повышают предрасположенность к развитию ПМДР (Bancroft, 1993).

Диагностика должна включать ежедневную оценку состояния на протяжении по крайней мере двух последних циклов. Дифференциальная диагностика симптомов ПМДР должна проводиться с пременструальным ухудшением текущего депрессивного расстройства. Лечение включает такие воздействия, как изменение образа жизни, упражнения по релаксации, когнитивно-поведенческую терапию, подавление овуляции (оральные контрацептивы, хотя у некоторых пациентов они могут усилить симптомы расстройства) и антидепрессанты, способствующие уменьшению симптомов и улучшению качества жизни женщин с ПМДР. По

крайней мере в одном исследовании было обнаружено, что контрацептивы способствуют улучшению соматических симптомов ПМДР, но мало эффективны при тяжелой пременструальной депрессии. (Freeman, 2005). Напротив, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) уменьшают аффективные нарушения, но незначительно влияют на соматические симптомы ПМДР (Halbreich et al., 2002). В недавнем большом эпидемиологическом исследовании было показано, что после назначения оральных противозачаточных средств некоторые женщины испытывают улучшение настроения, в то время как у других, наоборот, отмечается снижение аффективного фона. Авторы пришли к выводу, что оральные контрацептивы не влияют на пременструальный аффективный фон у большинства женщин, и что настроение в пременструальный период снижается у женщин с депрессией в анамнезе, и улучшается у женщин с рано начавшимися пременструальными изменениями настроения и при дисменорее (Joffe et al., 2003).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Ряд исследователей предполагают, что при использовании оральных контрацептивов увеличивается риск развития депрессивных расстройств, если есть семейная отягощенность. (Kendler et al., 1988). В некоторых более ранних исследованиях отмечается связь между депрессивными расстройствами и использованием высоких доз прогестина (Grant и Pryse-Davies, 1968). Другие исследователи показали, что использование оральных контрацептивов способствует развитию дефицита пиридоксина (Rose et al., 1972) и, следовательно, восполнение уровня пиридоксина уменьшает депрессивную симптоматику (Adams et al., 1973). Существует ряд доказательств, что оральные противозачаточные средства имеют активирующий эффект у женщин всех возрастов, уровень гормонов которых соответствует стадии десквамации (менструации). В недавнем плацебо-контролируемом исследовании (O'Connell et al., 2007) девочек-подростков, принимавших плацебо или оральные контрацептивы, было показано улучшение показателей шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (Radloff, 1977). Некоторые исследователи изучали применение оральных контрацептивов в послеродовом периоде и обнаружили значительное улучшение настроения при использовании эстрадиола у женщин с послеродовой депрессией (Gregoire et al., 1996).

Таблица 4.1

Критерии пременструального дисфорического расстройства* •

А. На фоне большинства менструальных циклов последнего года пять или более следующих симптомов (среди которых обязательно должен присутствовать по меньшей мере один из указанных симптомов - 1, 2, 3 или 4) наблюдались наиболее продолжительное время в течение последней недели лютеиновой фазы, начинали ослабевать в течение нескольких дней после начала фолликулярной фазы и отсутствовали в течение недели после прекращения менструации:

1. явно угнетенное настроение, чувство безнадежности или идеи самоуничтожения;
2. заметная тревога, напряженное состояние, ощущение взвинченности, состояние “на пределе”;
3. выраженная эмоциональная лабильность (например, внезапное чувство печали, либо плаксивость, либо повышенная чувствительность к отвержению);
4. стойкий и сильный гнев или раздражительность либо обострение межличностных конфликтов;
5. снижение интереса к повседневной активности (работа, школа, общение с друзьями, увлечения)
6. субъективное ощущение трудности концентрировать внимание;
7. сонливость, быстрая утомляемость или заметное отсутствие энергии;
8. выраженное изменение аппетита, переедание или влечение к особой пище;
9. патологическая сонливость или бессонница;
10. субъективное чувство потрясения или потери контроля;
11. другие соматические симптомы, например болезненность или припухлость грудных желез, головные боли, боли в суставах или мышцах, ощущение вздутия живота, увеличение массы тела.

Примечание. У менструирующих женщин лютеиновая фаза соответствует периоду между овуляцией и началом менструации, а фолликулярная фаза начинается с менструации. У немнструирующих женщин (например, после экстирпации матки) для определения времени лютеиновой и фолликулярной фаз, возможно, потребуется измерить концентрацию половых гормонов в крови.

Б. Расстройство заметно мешает выполнять работу, либо учиться, либо заниматься обычной социальной деятельностью и поддерживать отношения с другими (например, избегание

различных видов социальной деятельности, снижение продуктивности и эффективности труда и учебы).

В. Расстройство не является обострением симптомов другого заболевания, например тяжелого депрессивного расстройства, панического расстройства, дистимического расстройства или расстройства личности (хотя оно может накладываться на любое из них).

*воспроизведено с разрешения the American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:774.

В другом рандомизированном контролируемом исследовании показано, что эстрадиол улучшает настроение у женщин в перименопаузальный период (Soares et al., 2001). Однако, в период постменопаузы не отмечалось его значительного влияния на настроение. (Morrison et al., 2004; 2005). В недавнем исследовании, изучавшем женщин 40-летнего возраста с рекуррентным депрессивным расстройством, принимавших участие в исследовании STAR*D, сообщалось, что прием прогестина способствовал развитию сопутствующих симптомов, таких как сонливость, увеличение массы тела, диспептические явления. У пациентов, принимавших комбинированные гормональные препараты, отмечалось меньше депрессивных симптомов по оценке 16-пунктного Скринингового опросника симптомов депрессии - Quick Inventory of Depressive Symptomatology (Rush et al., 2003; Young et al., 2007). Предполагается, что пролонгированная форма прогестина (Norplant, Depo-Provera) отрицательно влияет на эмоциональный фон, особенно у женщин, предрасположенных к депрессии, и ухудшает показатели шкалы депрессии после начала приема терапии (Westhoff et al., 1998 a, b). Снижение дозировки оральных контрацептивов может привести к уменьшению ассоциированных с ними депрессивных симптомов.

МЕНОПАУЗА

Во время менопаузы частота депрессивных расстройств не увеличивается (Hunter, 1996), и развитие аффективной симптоматики ничем не отличается от таковой в любой другой период жизни женщины (Nolen-Hoeksema, 1995). Чаще всего возникновение депрессии в этот период свидетельствует об обострении или усугублении имевшего место ранее депрессивного эпизода. Некоторые исследователи предполагают, что женщины, в анамнезе которых отмечались расстройства настроения в сочетании с нарушением гормонального фона (например, в послеродовом или пременструальном периодах), являются группой риска развития большого депрессивного расстройства (БДР) во время менопаузы (Hay et al., 1994). Негативные представления о менопаузе и длительный перименопаузальный период (Avis et al., 1994) увеличивают риск развития депрессивных расстройств. В популяциях с положительным отношением к менопаузе регистрируется значительно меньше депрессивных симптомов (Flint, 1975). Психосоциальные факторы, способствующие развитию депрессивного состояния в любой другой период жизни, такие как стрессовые события, недостаток социального обеспечения, депрессивные эпизоды в прошлом, низкий социо-экономический статус также являются факторами риска развития депрессивных расстройств в период менопаузы (см. также Том 1, Глава 4). Значительные перемены в жизни, потери и изменение социальной роли способствуют возникновению и закреплению депрессии у женщин (Weissman et al., 2000).

Другие физиологические изменения, например, бессонница, которая может сочетаться со снижением уровня эстрогена во время менопаузы, могут предрасполагать к нарушению аффективного фона у ряда женщин (Eichling и Sahni, 2005). У больных с отчетливыми жалобами на бессонницу назначение эстрадиола может способствовать нормализации сна. Поведенческая терапия и гигиена сна, также как и использование новых препаратов, таких как золпидем, может обеспечить быстрый эффект и предотвратить дальнейшие нарушения настроения. (Soares и Murray, 2006). Есть данные, подтверждающие улучшение состояния здоровых женщин, принимающих гормонозаместительную терапию (ГЗТ) (Pearce et al., 1995), как было описано выше, предполагается, что ГЗТ может способствовать уменьшению депрессивной симптоматики у женщин в период менопаузы (Morrison et al., 2004). Таким образом, женщины, у которых депрессия возникает в период менопаузы, должны получать стандартную терапию, такую как фармакотерапия антидепрессантами и психотерапия. С другой стороны, ГЗТ также может способствовать уменьшению симптомов депрессии у женщин с искусственно вызванной (хирургической) менопаузой. (Sherwin и Gelfand, 1985).

ДЕПРЕССИЯ, СВЯЗАННАЯ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Одно время существовало мнение, что беременность обладает «защитным» свойством от депрессии, но сейчас известно, что риск развития расстройств настроения (10 %) во время беременности такой же как и у небеременных женщин. (Cohen et al., 1989), и до 18 % женщин страдает от субсиндромальных депрессивных проявлений во время беременности. (Marcus et al., 2003). Нарушения сна и аппетита считаются обычными при нормально протекающей беременности, и значительное число женщин, страдающих от депрессивных симптомов или БДР во время беременности остаются не леченными (Marcus et al., 2005). Нелеченное БДР является важным фактором риска неблагоприятного исхода беременности, включающего дефицит веса, недостаточная осторожность в предродовый период, прием алкоголя и наркотиков (Miller, 1991). Исследования показали, что стрессовые события, также как и депрессия и тревога во время беременности являются предикторами низкого веса плода, уменьшения баллов по шкале Апгар, преждевременных родов, уменьшения окружности головы младенца (Sandman et al., 1994; Steer et al., 1992; Zuckerman et al., 1990). Кроме того, возрастает число исследований, указывающих на то, что пренатальная депрессия может влиять на ряд неонатологических факторов, таких как младенческая нейроэндокринная функция (более высокий уровень кортизола и более низкий уровень дофамина и серотонина) и оценка поведения младенца (Field et al., 2004, 2006; Lundy et al., 1999). Пренатальная и послеродовая депрессии могут также оказать влияние на поведение новорожденного, включая сон, кормление и плач (Diego et al., 2004). Риск суицида очень низок во время беременности, примерно одна двадцатая по сравнению с общей популяцией (Appleby, 1991). Факторы риска, связанные с развитием депрессивных симптомов во время беременности, представлены в таб. 4.2.

В то время как сама беременность не влияет на течение биполярного расстройства, исследования показали, что высокий риск обострения биполярного расстройства связан с прекращением приема препаратов во время беременности (Viguera et al., 2002; Worley, 2007a и b). Врачи должны помнить, что завершённые суициды, связанные с биполярным расстройством 1 типа,

составляют около 10-15 % в общей популяции, и принимать решение об отмене препаратов, беря в расчет здоровье и благополучие и матери, и плода (Dell и O'Brien, 2003; Worley, 2007b).

Таблица 4.2

Факторы риска развития депрессии во время беременности

Большое количество предыдущих беременностей (O'Hara, 1986)	Наличие депрессии в анамнезе (Marcus et al., 2000)	Матери одиночки, конфликты в семье (Marcus et al., 2000)	Прием алкоголя во время беременности (Marcus et al., 2000)	Тяжелая утрата во втором или третьем триместре беременности (Kumar и Robson, 1984)
--	--	--	--	--

ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Лечение должно быть проведено в зависимости от тяжести депрессивных расстройств, риска обострения и пожелания женщины и ее семьи. В исследованиях, изучавших межличностную терапию (МЛТ) и когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) униполярной депрессии во время беременности, предполагается, что положительный эффект гарантирован только при высококвалифицированной помощи. (Cooper et al. 2003; O'Hara et al., 2000). Для женщин, отказавшихся начинать или продолжать фармакотерапию, такое психотерапевтическое лечение может стать альтернативным методом.. Аналогично, для женщин, принимающих фармакотерапию, но подвергающихся значительным психосоциальным стрессовым воздействиям, это лечение может стать существенным дополнительным методом терапии.

Существуют различные мнения по поводу использования СИОЗС во время беременности. Огромное количество ранних исследований по сравнению СИОЗС и ТЦА предполагают, что, похоже, ни один из этих классов не способствует развитию больших пороков развития больше, чем на 1-3% основного риска, наблюдающегося в общей популяции беременных женщин. (Addis и Koren, 2000; Altshuler et al., 1996; Cohen et al., 2000; Ericson et al., 1999; Goldstein, 1995; Nulman и Koren, 1996). Тем не менее, в более поздних исследованиях предполагается, что использование СИОЗС во время первого триместра беременности может вызвать преждевременные роды или незначительную мальформацию. (Chambers et al., 2006; Hendrick et al., 2003; Kallen, 2004). В недавнем исследовании также выявлено, что, как и более старые ТЦА, СИОЗС могут быть связаны с трудностями неонатальной адаптации, в том числе таких, как возбуждение, гипертонус и проблемы со сном и кормлением (Nordeng et al., 2001). Пароксетин недавно был отнесен в категорию Д, частично из-за сообщения GlaxoSmithKline (GlaxoSmithKline, 2005), предполагающего, что использование пароксетина в первом триместре беременности увеличивает риск врожденных пороков у младенцев (4 % против 2 % в общей популяции), определенные сердечно-сосудистые аномалии (3% против 1 % общей популяции).

В последующем исследовании (метаанализе) были подтверждены эти предположения об увеличенном сердечно-сосудистом риске, и также отмечено, что степень увеличения заболеваний может быть завышена в связи с более частым проведением ультразвукового исследования (на 30% больше от принятой нормы) и Эхо-кардиографии (в 2 раза чаще принятой нормы) (Bar-Oz et al., 2007). Наконец, Chambers et al. (2006) предположили, что легочная гипертензия у новорожденных может быть связана с использованием СИОЗС в последнем триместре беременности.

Нелеченное биполярное расстройство увеличивает риск обострения заболевания в период беременности и является основным фактором риска развития послеродовой депрессии. Этот риск должен быть соотнесен с тератогенным эффектом при использовании нормотимиков во время беременности. Литий обладает тератогенным эффектом, увеличивая развитие пороков сердца, включающих аномалию Эпштейна. Казалось бы, риск при приеме лития невелик (1-2:1000), но на самом деле он повышает развитие этой аномалии в 10-20 раз, так как в общей популяции риск составляет 1:20,000 (Cohen, 2007; Pinelli et al., 2002). Прием лития также способствует развитию эмбриональной почечной и тиреоидной дисфункцией. Женщинам, принимающим литий, по мере протекания беременности после первого триместра вследствие изменений активности метаболизма (увеличение объема жидкости, изменения уровня усвоения) требуются более высокие дозы препарата, следовательно, необходимо тщательно следить за концентрацией лития в плазме крови. Скрининг с помощью УЗИ требуется проводить уже на 18 неделе. Препарат следует отменить приблизительно за две недели перед предполагаемыми родами с целью предотвращения послеродового отравления. После родов почечный клиренс быстро изменяется, и следует вновь тщательно контролировать концентрацию лития для поддержания его оптимального уровня. Младенцы, рожденные у женщин, принимающих литий, в течение неонатального периода могут быть предрасположены к развитию гипотонии и цианоза (Worley, 2007b). Было проведено одно исследование 60 младенцев, в котором не обнаружено каких-либо неврологических или поведенческих различий между младенцами, подвергшихся воздействию лития и без него.

Также было отмечено, что терапия антиконвульсантами увеличивает риск развития аномалий плода. Вальпроаты при их использовании во время первого триместра беременности повышают риск больших пороков развития и других серьезных осложнений беременности приблизительно в пять раз. Отмечается появление аномалии нейрональной трубки у 7-16 % новорожденных у женщин, принимавших во время беременности вальпроаты на 17-30 день после зачатия. (Cohen, 2007; Ernst и Goldberg, 2002; Viguera et al., 2007; Worley, 2007b; Wyszynski et al., 2005). Общее число развития больших пороков при приеме вальпроатов составил 11 % (Kaneko et al., 1999). Для женщин, принимающих вальпроевую кислоту во время первого триместра беременности, строго рекомендуется прием фолиевой кислоты (4 мг/день), так же как и витамина B12 и до зачатия, и во время беременности. В перинатальный период вальпроевая кислота также ассоциирована с раздражительностью, аритмиями, трудностями кормления и изменением тонуса младенца. (Jager-Roman et al., 1986; Kennedy и Koren, 1998; Worley, 2007b).

Для лечения биполярного расстройства был одобрен ламотриджин. Проведенный анализ рождаемости the Lamotrigine Pregnancy Registry показал, что из 1 274 беременных женщин, принимавших ламотриджин (из которых 441 получали его в качестве монотерапии), количество пороков отмечалось в 2,7-5,6 % случаев (Viguera et al., 2007; Worley, 2007b). Северо-американский реестр эпилепсии (The North American Epilepsy Registry) также указывает на то, что при приеме ламотриджина в первом триместре беременности он увеличивает риск развития пороков плода (Cohen, 2007; U.S. Food and Drug Administration, 2006; GlaxoSmithKline 2006; Worley, 2007b).

Врачи часто назначают антипсихотические препараты при лечении аффективных психозов во время беременности. До недавнего времени, литература относительно использования нейролептиков во время беременности была ограничена данными по традиционным средствам. В метаанализе (Altshuler et al., 1996) было отмечено небольшое увеличение тератогенности при использовании малых нейролептиков во время первого триместра беременности. В дополнительном исследовании были изучены традиционные нейролептики, такие как перфеназин и галоперидол и подтверждена их безопасность. (Altshuler et al., 1996; Miklovich и van den Berg, 1976; Slone et al., 1977; Waldman и Safferman, 1993).

Изучение новых атипичных нейролептиков продолжается, но пока еще ни одно из исследований не доказало наличие или отсутствие тератогенного эффекта. В одном исследовании, изучившем 96 случаев лечения оланзапином во время беременности, было показано наличие выкидышей и преждевременных родов, сопоставимые с группой нормального контроля, хотя были выявлены один случай почечной дисплазии и один случай синдрома Дауна. Около 10 % новорожденных, рожденных от женщин, принимавших клозапин, имели большие или малые пороки развития и перинатальные осложнения. (Waldman и Safferman, 1993); тем не менее это исследование посчитали недостаточным, чтобы делать окончательный вывод о его тератогенности.

Данные, касающиеся арипипразола, кветиапина, рисперидона и zipразидона большей частью ограничены исследованиями на животных и отчетами об отдельных случаях. В одном исследовании были изучены последствия приема рисперидона у 9 женщин, при этом был выявлен один случай аномалии мозолистого тела; и снова это исследование было признано недостаточным, чтобы сделать заключение о тератогенности препарата (Federenko и Wadhwa, 2004).

В нескольких сообщениях о клинических случаях были зафиксированы транзиторные экстрапирамидные нарушения у новорожденных, пострадавших от антипсихотической медикации в утробе (Auerbach et al., 1992). Доступно только ограниченное количество исследований, касающихся отдаленных последствий, связанных с использованием антипсихотических препаратов во время беременности.

Если у женщины тяжелая депрессия или когда имеют место психотические симптомы, необходимо назначить ЭСТ. Недостаточно доказательств, подтверждающих, что процедура отрицательно воздействует на плод или мать. Тем не менее, ЭСТ может вызвать преждевременные роды или предродовое кровотечение, и, следовательно, кроме обычных

мер безопасности необходимо проводить контроль сердцебиения плода как во время, так некоторое время после каждой процедуры.

Послеродовые депрессивные симптомы (материнская грусть)

Около 50-75% женщин испытывают минимальные нарушения настроения в первую неделю после родов, в том числе умеренные «подъемы» или депрессивные спады. (Glover et al., 1994). Хотя и считается, что «материнская грусть» связана со снижением концентрации пре- и постнатального эстриола в плазме крови (O'Hara et al., 1991) и концентрации прогестерона (Harris et al., 1994), нет еще убедительных физиологических объяснений этих перепадов настроения. Грусть не требует специального лечения кроме подбадривания и разъяснения, но если состояние длится более 2 недель надо предполагать диагноз депрессивного расстройства.

Послеродовое депрессивное расстройство

Послеродовое депрессивное расстройство затрагивает 10-15% беременных женщин (O'Hara и Swain, 1996). Риск развития депрессивного расстройства в течение месяца после рождения в три раза выше риска развития ежемесячных эмоциональных нарушений у небеременных женщин (Cox et al., 1993). Риск обострения несомненно выше у женщин, перенесших в прошлом депрессивный эпизод и составляет 25-50 % (Wisner et al., 1996). Как и во время других периодов жизни в развитии депрессии в послеродовой период велика роль генетической предрасположенности. Другие факторы риска послеродовой депрессии включают наличие депрессии в анамнезе, статус матери одиночки, ухудшение соматического состояния, прием алкоголя во время беременности и низкий социо-экономический статус (Marcus et al., 2000). Факторы риска связанные с развитием послеродовой депрессии представлены в табл. 4.3. Уровень заболеваемости послеродовой депрессии одинаков в различных культурах, несмотря на выраженные межкультуральные различия традиций и ритуалов, посвященных деторождению. (Kumar, 1994). Таким образом, послеродовое депрессивное расстройство — одно из самых частых осложнений беременности и имеет потенциально серьезные отдаленные неблагоприятные последствия для матери, ее семьи, и развивающегося ребенка. И все же до 50% послеродовых депрессий не выявляется. (Briscoe, 1986). Риск обострения биполярного аффективного расстройства составляет 67–82 % в течение 3-6 месяцев после родов, у 20% женщин развиваются послеродовые психозы. (Viguera et al., 2002; Worley, 2007b). Этот риск снижается в 2-5 раз при профилактическом приеме лития.

Психологические и социальные факторы значительно влияют на развитие послеродовой депрессии. Проблемы родительских отношений, проблемы брака, ухудшение условий жизни, наличие в семейном или личном анамнезе депрессивных расстройств, предыдущих послеродовых депрессий, амбивалентное отношение к беременности являются наиболее частыми факторами, сопровождающими это расстройство (Kumar, 1994). Вследствие культуральных особенностей выявляются специфические факторы риска. Например, в индийской культуре рождение мальчика настолько больше приветствуется, что послеродовые депрессии наблюдаются чаще после рождения девочек, чем мальчиков. (Guzder и Meenakshi, 1991). Социокультуральные факторы могут влиять на диагностику и продолжительность

послеродовой депрессии, тем не менее, у одиноких матерей без семейной поддержки риск развития депрессии не зависит от ее культуральной принадлежности. (Сох, 1996).

Таблица 4.3

Факторы риска развития послеродового депрессивного расстройства.

- Наличие в семейном или личном анамнезе депрессивных расстройств
- Наличие в анамнезе предыдущей послеродовой депрессии
- Двойственное отношение к депрессии
- Недавние изменения в жизни (например, тяжелая утрата)
- Проблемы в браке
- Недостаток социальной поддержки

Клиническая картина

Послеродовое депрессивное расстройство по клиническим проявлениям, течению, продолжительности и исходу схоже с непсихотическим депрессивным расстройством. Как и при других депрессивных состояниях, культуральные факторы могут повлиять на развитие и выраженность симптомов. В одном исследовании при сравнении европеоидных матерей и азиатских иммигрантов из Индии и Пакистана не было обнаружено каких-либо различий в соматических и психологических профилях заболевания. Тем не менее, при изучении причин обращения к врачу выяснилось, что азиатские женщины обращались исключительно в связи с соматическими симптомами, в то время как матери, принадлежавшие к европеоидной группе, больше жаловались на сниженное настроение (Uradhaya et al., 1989).

Мать в состоянии депрессии, независимо от происхождения, не может заботиться о ребенке в полной мере, она может испытывать выраженную тревогу за здоровье ребенка, или чувство вины из-за того, что недостаточно соответствует своей роли. Нарушения поведения ребенка или остановка развития могут стать первыми признаками депрессивного расстройства матери. Женщины с тяжелой депрессией могут причинить вред себе или ребенку.

Послеродовая депрессия также связана с ухудшением отношений в браке и может вести к ослаблению психологического здоровья партнера (Ballard и Davies, 1996). Растущее число исследований предполагают, что послеродовая депрессия оказывает отрицательный эффект на ребенка, вызывает снижение когнитивных функций, трудности адаптации и поведенческие нарушения. Сообщается о развитии когнитивного дефицита вплоть до 4-х летнего возраста, особенно у сыновей матерей с низким социо-экономическим статусом, страдающих депрессивным расстройством. (Murray и Cooper, 1997).

Лечение

Как и в период беременности, для многих женщин переход к материнству может вызывать трудности. И межличностная и когнитивно-поведенческая терапии показали свою эффективность в послеродовой период. (O'Hara et al., 2000). Для женщин с особыми нуждами, связанными с недостатком жилья, финансовых средств, социальной поддержки, могут быть полезны специальные службы, которые помогают женщинам использовать свои права и государственные ресурсы. Невозможно переоценить роль семьи и социальных служб для женщин, кормящих в ночной период. Одна из самых ценных рекомендаций для женщин с депрессией — это увеличение времени ночного сна, что способствует восстановлению циркадианного ритма; чтобы этого достичь, часто требуется помощь близких. Возобновление физической активности, как только позволит здоровье матери после родов, и нормализация питания также способствуют избавлению от депрессии.

Полученные данные о том, что у женщин с положительными анализами на антитела к щитовидной железе в период первых 8 месяцев после родов отмечается значительно больше депрессивных симптомов, подтверждают связь между дисбалансом гормонов щитовидной железы и рано начавшейся послеродовой депрессией, и, следовательно, необходимо проверять функцию щитовидной железы у женщин, жалующихся на нарушение настроения. (Harris et al., 1992). Несмотря на то, что обнаружено увеличение уровня эстрогена (по сравнению с плацебо) при лечении послеродовых депрессий (Gregoire et al., 1996), нет четких доказательств, что у женщин с этим расстройством имеет место недостаточность прогестерона или эстрогена. Предварительное исследование показало, что трансдермальный эстроген также может быть эффективным в случае тяжелой послеродовой депрессии (Gregoire et al., 1996). Однако, в период приема эстрогена вследствие гиперкоагуляции возрастает риск развития тромбоза.

В рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что при лечении послеродовой депрессии эффективны препараты СИОЗС (Appleby et al., 1997). В одном недавнем исследовании предполагается, что все препараты, принимаемые женщиной, содержатся в грудном молоке. Концентрация препарата сильно варьируется и зависит от дозы лекарства, количества молока и когда берется проба — в начале кормления или в конце (Stowe et al., 2000). Кормящие женщины обычно принимают СИОЗС. Изучение сертралина показало, что он не обладает отрицательным влиянием на большинство младенцев, хотя наблюдались редкие случаи гипертонуса и раздражительности. У женщин, принимающих флуоксетин во время лактации, отмечены случаи колик у младенцев и один случай лихорадки. Использование нормотимиков во время кормления грудью несколько более проблематично, и кормящая мать должна избегать приема лития из-за высокого риска развития дегидратации и отравления литием у младенца. Американская Академия Педиатров полагает, что применение вальпроевой кислоты «совместимо» с кормлением, тем не менее у грудных младенцев наблюдались редкие отрицательные эффекты. Исследования новых антипсихотических средств недостаточно надежны, чтобы делать какое-либо заключение об их использовании во время лактации.

Женщины с тяжелой депрессией, имеющие высокий риск возможности причинить вред себе или ребенку, нуждаются в исключительной поддержке семьи и социальных служб и могут потребовать госпитализации в стационар. Также может потребоваться помощь социальных служб при условии, что возможности женщины настолько ограничены, что она не может заботиться о ребенке. В таких случаях социальная служба выполняет роль семейной и общественной поддержки. Большинство послеродовых депрессий могут пройти самостоятельно, но тем не менее необходимо проводить терапию этих расстройств. При одном длительном исследовании было показано, что примерно одна четверть больных матерей остаются в депрессивном состоянии через год после рождения ребенка. (Kumar и Robson, 1984).

ПОСЛЕРОДОВЫЕ АФФЕКТИВНЫЕ ПСИХОЗЫ

Заболеваемость послеродовыми психозами колеблется от 1:500 до 1:1000 живорожденных независимо от культуральной принадлежности — этот показатель сохраняется уже около 150 лет. (Kumar, 1994). Исследования в Шотландии показали, что женщины обращаются в 16-20 раз чаще за психиатрической помощью в течение первых 3 месяцев после родов, чем в тот же период времени до зачатия, а у первородящей женщины эти цифры повышаются в 35 раз в первый месяц после родов. (Kendell et al., 1989). Женщины, в анамнезе имевшие биполярное аффективное расстройство или послеродовой психоз, имеют особенно высокий риск развития послеродового психоза, по разным данным от 1:3 (Kendell et al., 1989) до 1:2 (Marks et al., 1992). В этиологии послеродового психоза более важны биологические, чем психосоциальные или акушерские факторы. Отягощенный семейный анамнез послеродовыми психозами увеличивают риск развития заболевания (Brockington et al., 1982). Резкие колебания уровня гормонов после родов могут вызвать психоз у генетически предрасположенных женщин, возможно вследствие влияния на активность нейромедиаторов. Большинство пациентов страдают тяжелыми случаями психозов в течение 2 недель после родов, что часто сопровождается растерянностью и замешательством. (Kendell et al., 1989). Могут появиться идеи самоубийства или убийства ребенка.

Некоторые женщины могут получать лечение в домашних условиях, но большинству необходима госпитализация (Oates и Gath, 1989). Когда мать и дитя госпитализируют вместе, все контакты матери с ребенком должны быть под присмотром персонала для исключения причинения вреда ребенку. Антидепрессанты, атипичные антипсихотики, нормотимики и ЭСТ используются по показаниям, как и при лечении послеродовых депрессий. Как уже отмечалось выше, существующих исследований по применению антипсихотической терапии во время кормления пока недостаточно, чтобы делать какие-либо заключения об их влиянии на детей.

Прогноз послеродовых психозов хороший, с высоким уровнем ответа при адекватной терапии. Тем не менее, возможно возникновение обострений, поэтому женщин необходимо наблюдать после выписки из больницы. Женщины детородного возраста, имеющие в анамнезе биполярное расстройство, должны быть предупреждены о риске развития послеродового психоза и должны обязательно наблюдаться в послеродовой период. В недавнем исследовании было показано, что продолжение приема лития во время беременности может

существенно снизить риск обострения расстройства в послеродовой период (Blehar et al., 1998; Viguera et al., 2000).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adams PW, Rose DP, Folkard J, et al. Effect of pyridoxine on depression associated with oral contraceptives. *Lancet* 1973;1:899-904.
- Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: A meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2000 Jan;30:89-94.
- Altshuler LL, Cohen LS, Szuba MP, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: Dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Appleby L. Suicide during pregnancy and in the first postnatal year. *BMJ* 1991;302:137-40.
- Appleby L, Warner R, Whitton A, et al. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counseling in the treatment of postnatal depression. *BMJ* 1997;314:932-6.
- Auerbach JG, Hans SL, Marcus J, et al. Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. *Neurotoxicol Teratol* 1992;14:399-406.
- Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, et al. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. *Ann Epidemiol* 1994;4:214-20.
- Ballard C, Davies R. Postnatal depression in fathers. *Int Rev Psychiatry*. 1996;8:65-71.
- Bancroft J. The premenstrual syndrome: A reappraisal of the concept and the evidence. *Psychol Med*. 1993; 24:1-47.
- Bancroft J, Rennie D, Warner P. Vulnerability to perimenstrual mood change: The relevance of a past history of depressive disorder. *Psychosom Med*. 1994;56:225-31.
- Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al. Paroxetine and congenital malformations: Meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007;29:918-26.
- Blehar MC, DePaulo JR, Gershon ES, et al. Women with bipolar disorder: Findings from the NIMH Genetics Initiative sample. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:239-43.
- Briscoe M. Identification of emotional problems in postpartum women by health visitors. *BMJ* 1986;292:1245-7.
- Brockington IF, Winokur G, Dean C. Puerperal psychosis. In: Brockington IF, Kumar K, eds. *Motherhood and mental illness*. London:Academic Press;1982:37-69.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579-87.
- Chandra PS, Chaturvedi SK, Gururaj G. Premenstrual experiences, explanatory models and help seeking Indian women. *Int J Soc Psychiatry* 1995;11:73-7.
- Cohen LS. Treatment of bipolar disorder during pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2007;68:4-9.
- Cohen LS, Heller VL, Bailey JW, et al. Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2000;48:996-1000.
- Cohen LS, Heller VL, Rosenbaum JF. Treatment guidelines for psychotropic drug use in pregnancy. *Psychosomatics* 1989;30:25-33.

- Cooper PJ, Murray L, Wilson A, et al. Controlled trial of the short- and long-term effect of psychological treatment of post-partum depression, I: Impact on maternal mood. *Br J Psychiatry* 2003;182:412-9.
- Cox JL. Perinatal mental disorder: A cultural approach. *Int Rev Psychiatry* 1996;8:9-16.
- Cox JL, Murray D, Chapman G. A controlled study of the onset, duration, and prevalence of postnatal depression. *Br J Psychiatry* 1993;163:27-31.
- Dell DL, O'Brien BW. Suicide in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:1306-9.
- Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med* 1999;8:122-8.
- Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M, et al. Prepartum, postpartum, and chronic depression effects on newborns. *Psychiatry* 2004;67:63-80.
- Eichling PS, Sahni J. Menopause related sleep disorders. *J Clin Sleep Med* 2005;1:291-300.
- Ericson A, Kallen B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:503-8.
- Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002;63:42-55.
- Federenko IS, Wadhwa PD. Women's mental health during pregnancy influences fetal and infant developmental and health outcomes. *CNS Spectr* 2004;9:198-206.
- Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: A review. *Infant Behav Dev* 2006;3:11.
- Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, et al. Prenatal maternal biochemistry predicts neonatal biochemistry. *Int J Neurosci* 2004;114:933-45.
- Flint M. The menopause: Reward or punishment? *Psychosomatics* 1975;16:161-3.
- Freeman EW. Effects of antidepressants on quality of life in women with premenstrual dysphoric disorder. *Pharmacoeconomics* 2005;23:433-44.
- GlaxoSmithKline. Health Canada endorsed important safety information on LAMICTAL (Lamotrigine) Tablets. 2006. Available at http://www.napra.ca/pdfs/advisories/lamictal_consumer.pdf, accessed August 27, 2008.
- Glover V, Liddle P, Taylor A, et al. Mild hypomania (the highs) can be a feature of the first postpartum week. Association with later depression. *Br J Psychiatry* 1994;164:517-21.
- Goldstein DJ. Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15: 417-20.
- Grant E, Pryse-Davies J. Effect of oral contraceptive on depressive mood changes and on endometrial monoamine oxidase and phosphases. *BMJ* 1968;3:777-80.
- Gregoire AJP, Kumar R, Everitt B, et al. Transdermal estrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 1996;347:930-3.

- Guzder J, Meenakshi K. Sita-shakti: Cultural paradigms for Indian women. *Transcultural Psychiatr Res Rev* 1991;4:257-302.
- Halbreich U, Tworek H. Altered serotonergic activity in women with dysphoric premenstrual syndromes. *Int J Psychiatry Med* 1993;23:1-27.
- Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, et al. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2002;100:1219-29
- Harris B, Lovett L, Newcombe RG, et al. Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff Puerperal Mood and Hormone Study. *BMJ* 1994;308:949-53.
- Harris B, Othman S, Davis JA, et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ* 1992;305:152-6.
- Hay AG, Bancroft J, Johnstone EC. Affective symptoms in women attending a menopause clinic. *Br J Psychiatry* 1994;164:513-6.
- Hendrick V, Smith LM, Suri R, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:812-5.
- Hunter MS. Depression and the menopause. Editorial. *BMJ* 1996;313:1217-18..
- Jager-Roman E, Deichl A, Jakob S, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986 108: 997-1004.
- Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: Predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1523-30.
- Kallen, B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:312-6.
- Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33:145-58.
- Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1989;150:662-73.
- Kendler KS, Martin NG, Heath AC, et al. A twin study of the psychiatric side effects of oral contraceptives. *J Nerv Ment Dis* 1988;176:153-60.
- Kennedy D, Koren G. Valproic acid use in psychiatry: Issues in treating women of reproductive age. *J Psychiatry Neurosci* 1998;23:223-8.
- Kouri EM, Halbreich U. State and trait serotonergic abnormalities in women with dysphoric premenstrual syndromes. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:767-70.
- Kumar R. Postnatal mental illness: A transcultural perspective. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1994;29:250-64.
- Kumar R, Robson KM. A prospective study of emotional disorders in childbearing women. *Br J Psychiatry* 1984;144:35-47.
- Lundy BL, Jones NA, Field T, et al. Prenatal depression effects on neonates. *Infant Behav Dev* 1999;22:119-29.
- Marcus SM, Flynn HA, [NEED THIRD AUTHOR] et al. Depression in pregnancy and postpartum: A review of critical issues. *Postgrad Obstet Gynecol* 2000;20:1-8.
- Marcus SM, Flynn HA, Blow F, et al. A screening study of antidepressant treatment rates and

- mood symptoms in pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2005;8:25-7.
- Marcus SM, Flynn HA, Blow F, et al. Depressive symptoms among pregnant women screened in obstetrics settings. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:373-80.
- Marks MN, Wieck A, Checkley SA, et al. Contribution of psychological and social factors to psychotic and nonpsychotic relapse after childbirth in women with previous histories of affective disorder. *J Affect Disord* 1992;24:253-63.
- Murray L, Cooper PJ, eds. *Postpartum depression and child development*. London: Guildford Press;1997.
- Miklovich L, van den Berg BJ. An evaluation of the teratogenicity of certain anti-nauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:244-8.
- Miller LJ. Clinical strategies for the use of psychotropic drugs during pregnancy. *Psychiatr Med* 1991;9: 275-98.
- Morrison JL, Riggs KW, Rurak DW. Fluoxetine during pregnancy: Impact on fetal development. *Reprod Fertil Dev* 2005;17:641-50.
- Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, et al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: A randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004;55:406-12.
- Nolen-Hoeksema S, Ed. *Epidemiology and theories of gender differences in unipolar depression*. Gender and Psychopathology. Washington, DC:APA Press;1995.
- Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, et al. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001;90:288-91.
- Nulman I, Koren G. The safety of fluoxetine during pregnancy and lactation. *Teratology* 1996;53:304-8.
- Oates M, Gath D. Psychological aspects of gynaecological surgery. *Clin Obstet Gynecol* 1989;3:729-74.
- O'Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: Side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* 2007;75:299-304.
- O'Hara MW. Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:569-73.
- O'Hara MW, Swain AM. Rates and risks of postpartum depression: A meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 1996;8:37-54.
- O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, et al. Prospective study of postpartum blues. Biologic and psychosocial factors. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:801-6.
- O'Hara MW, Stuart S, Gorman LL, et al. Efficacy of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1039-45.
- Pearce J, Hawton K, Blake F. Psychological and sexual symptoms associated with the menopause and the effects of hormone replacement therapy. *Br J Psychiatry* 1995;167:163-73.
- Perkonig A, Yonkers KA, Pfister H, et al. Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: The role of traumatic events and posttraumatic

- stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1314-22.
- Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, et al. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:245-9.
- Radloff LS. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1977;1:385-401.
- Rose D, Strong R, Adams P, et al. Experimental vitamin B6 deficiency and the effect of estrogen containing oral contraceptives on tryptophan metabolism and vital B6 requirements. *Clin Sci* 1972;42:465-77.
- Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): A psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:573-83.
- Sandman, CA, Wadhwa PD, Dunkel-Schetter C, et al. Psychobiological influences of stress and HPA regulation on the human fetus and infant birth outcomes. *Ann N Y Acad Sci* 1994;739:198-210.
- Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58: 529-34.
- Sherwin BB, Gelfand MM. Sex steroids and affect in the surgical menopause: A double-blind, crossover study. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10:325-35.
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:486-8.
- Soares CN, Murray BJ. Sleep disorders in women: Clinical evidence and treatment strategies. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:1095-113; abstract xi.
- Steer R, Scholl T, Hediger ML, et al. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1093.
- Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, et al. Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2000;157:185-9.
- Upadhaya A, Creed F, Upadhaya M. Psychiatric morbidity among mothers attending a well-baby clinic: A cross-cultural comparison. *Acta Psychiatr Scand* 1989;81:148-51.
- U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Information for healthcare professionals: Lamotrigine (marketed as Lamictal). Washington, DC: U.S. Food and Drug Administration; September 2006 (available at www.fda.gov/CDER/drug/InfoSheets/HCP/lamotrigineHCP.htm, accessed September 2, 2008).
- Viguera A, Cohen L, Baldessarini RJ, et al. Managing bipolar disorder during pregnancy: Weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002;47:11.
- Viguera AC, Koukopoulos A, Muzina DJ, et al. Teratogenicity and anticonvulsants: Lessons from neurology to psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2007;68:29-33.
- Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, et al. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing

- lithium maintenance. Am J Psychiatry 2000;157:179-84.
- Waldman MD, Safferman A Z. Pregnancy and clozapine. Am J Psychiatry 1993;150: 1.
- Weissman M, Markowitz J, Klerman G. Comprehensive guide to interpersonal psychotherapy. New York: Basic Books;2000.
- Westhoff C, Truman C, Kalmuss D, et al. Depressive symptoms and Depo-Provera. Contraception 1998a;57:237-40.
- Westhoff C, Truman C, Kalmuss D, et al. Depressive symptoms and Norplant contraceptive implants. Contraception 1998b;57: 241-5.
- Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. Am J Psychiatry 1996;153: 1132-7.
- Wittchen HU, Becker E, Lieb R, et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. Psychol Med 2002;32:119-32.
- Worley LL. ANGELS Guideline: Acute psychiatric illness/ psychiatric emergencies in obstetrics. University of Arkansas, University of Arkansas for Medical Sciences; 2007a (available at <http://www.uams.edu/cdh1/Docs/Guidelines%20Finalized/AcutePsychiatricIllness.pdf>).
- Worley LL. ANGELS Guideline: Depression (antepartum and postpartum). University of Arkansas, University of Arkansas for Medical Sciences; 2007b (Available at <http://www.uams.edu/cdh1/Docs/Guidelines%20Finalized/Depression.pdf>).
- Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, et al. Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. Neurology 2005;64:961-5.
- Young EA, Kornstein SG, Harvey AT, et al. Influences of hormone-based contraception on depressive symptoms in premenopausal women with major depression. Psychoneuroendocrinology 2007;32:843-53.
- Zuckerman B, Bauchner H, Parker S, et al. Maternal depressive symptoms during pregnancy, and newborn irritability. J Dev Behav Pediatr 1990;11:190-4

Глава 5

Депрессивные расстройства у пациентов с эндокринной патологией

Professor Stanislav Ivanov

ВСТУПЛЕНИЕ

Кушинг и Аддисон были первыми, кто исследовал депрессивные симптомы, возникающие у пациентов с эндокринной патологией, и результаты их наблюдений были задокументированы в последующих исследованиях. Повышенное содержание гормонов (или наоборот, отсутствие гормонов), особенно стероидных гормонов надпочечников и гормонов щитовидной железы, может вызывать депрессивное расстройство либо непосредственно, либо через нейропептиды (Fava et al., 1987). Помимо следования общим рекомендациям по лечению депрессии, которые представлены в томе I, клиницисту следует оценивать колебания настроения пациентов с эндокринной патологией по ходу всего заболевания. Эти пациенты находятся в группе повышенного риска так называемого «пассивного суицидального поведения», т.е. преднамеренного отказа от терапии, диеты и других мероприятий, направленных на поддержание их жизни или предотвращение ухудшений состояния. За подобным поведением может скрываться депрессивное состояние. Например, пациенты с диабетом, которые прекращают вводить инсулин (Fava et al., 1987). При эндокринной патологии часто можно наблюдать нарушение сна и аппетита, что является общим симптомом с депрессивным расстройством. Однако сниженные мыслительные способности и нерешительность значительно чаще можно видеть у пациентов с эндокринными расстройствами коморбидными с депрессией. Ограничения в питании у пациентов с диабетом, импотенция у мужчин с гиперпролактинемией, обезображивание при акромегалии могут вызывать чувство напряжения, враждебность, дисфорию или апатию у пациентов, а также провоцировать неприятие в социуме (Lipowski, 1985). Любой из этих симптомов и все они вместе могут служить основанием для развития депрессивного расстройства.

СИНДРОМ КУШИНГА

Симптомы депрессии чаще всего возникают до физических проявлений синдрома Кушинга, у 86 % пациентов наиболее выраженным симптомом является раздражительность (Starkman et al., 1981). Бывает, что вместо синдрома Кушинга пациентам ставят диагноз резистентной депрессии. Ингибиторы стероидов, такие как метирапон, могут быть более эффективны при лечении депрессивных симптомов при болезни Кушинга, чем антидепрессанты (Jeffcoate et al., 1979). У большинства пациентов после начала лечения синдрома Кушинга депрессивные симптомы проходят.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет – наиболее распространенное эндокринное заболевание, он диагностируется у 1 % -2 % общей популяции. Частота депрессивных расстройств у пациентов с диабетом достигает 9 %-27 % по сравнению с 4 % в общей популяции. Имеются данные, что у 40 % пациентов с диабетом диагностируются четкие и стойкие депрессивные симптомы (Anderson et al., 2000; Goodnick, 1997). Депрессия у пациентов с диабетом связана с рядом факторов, включая соматические и социальные последствия заболевания, однако, эти факторы не единственные. Была предложена гипотеза, что у депрессии и диабета имеется несколько общих патогенетических факторов, включая гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы, тканевую гипоксию, генетическую патологию и аутоиммунные процессы.

Важно отметить, что пациенты с диабетом и депрессией в меньшей степени склонны придерживаться режима лечения, который включает постоянный контроль глюкозы, физическую нагрузку, диету, прием лекарств и коррекцию их дозы, отслеживание симптомов и возможных осложнений, а также постоянный контакт с медицинскими работниками (Ciechanowsky et al., 2000; DiMatteo et al., 2000; Robertson, 1997). Выяснилось, что депрессия оказывает значительное негативное влияние на исходы диабета, она связана с увеличением риска макрососудистых осложнений в 2,5 раза, одиннадцатикратным увеличением риска микрососудистых осложнений и пятикратным увеличением смертности (Black et al., 2003).

Как правило, большие депрессивные расстройства предшествуют возникновению симптомов инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД) и, как и в случае других соматических заболеваний, они могут увеличить риск начала ИНСД (Eaton et al., 1996). Более того, некоторые данные крупных эпидемиологических исследований указывают на наличие положительной корреляции между тяжестью депрессии и риском возникновения диабета 2 типа. Умеренные и тяжелые депрессивные симптомы связаны с двукратным увеличением риска развития диабета 2 типа (Kawakami et al., 1999); риск возникновения диабета 2 типа увеличивается до 60 % у пациентов с наиболее тяжелой депрессией (самый высокий квартиль депрессивных симптомов) (Golden et al., 2004). Однако в случае инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) имеется тенденция развития депрессивных симптомов уже после возникновения заболевания (Lustman et al., 1988), уровень гипергликемии коррелирует с тяжестью депрессивного расстройства (Robertson, 1997).

Депрессивные расстройства у пациентов с диабетом включают большую депрессию, дистимию и соматогенную депрессию, они выявляются у 59 %, 26 % и 15 % пациентов с диабетом, соответственно (Surkova et al., 2003; Zakharchuk, 2005). Дистимия чаще встречается у пациентов с диабетом 2 типа и обычно манифестирует после начала диабета. Большая депрессия и соматогенная депрессия выявляются у одинакового числа пациентов с диабетом 1 и 2 типов. Соматогенная депрессия обычно возникает у пациентов с тяжелым течением диабета (например, продолжительность диабета более 10 лет и высокая частота возникновения острых и хронических осложнений, диабетических ком и кетоацидоза) и

характеризуется выраженной астенической симптоматикой (Surkova et al., 2003; Zakharchuk, 2005).

При диагностике депрессии у пациентов с диабетом клиницистам следует помнить, что у этих расстройств есть общие симптомы (рис. 1). Этим симптомам следует уделять особое внимание, поскольку существует риск «переоценки» истинной тяжести диабета в связи с наличием симптомов, которые на самом деле частично или полностью связаны с сопутствующей депрессией. Выявление «чистых» соматических симптомов, связанных с депрессией, может помочь в диагностике и лечении депрессий у пациентов с диабетом (Surkova et al., 2003; Zakharchuk, 2005).

При лечении депрессивных симптомов у пациентов с диабетом, важно помнить, что антидепрессанты с норадренергической активностью (например, трициклические антидепрессанты (ТЦА), венлафаксин) повышают инсулинорезистентность и могут ухудшить течение диабета. А вот селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) уменьшают резистентность к инсулину и могут способствовать лучшему контролю диабета (Goodnick, 1997).

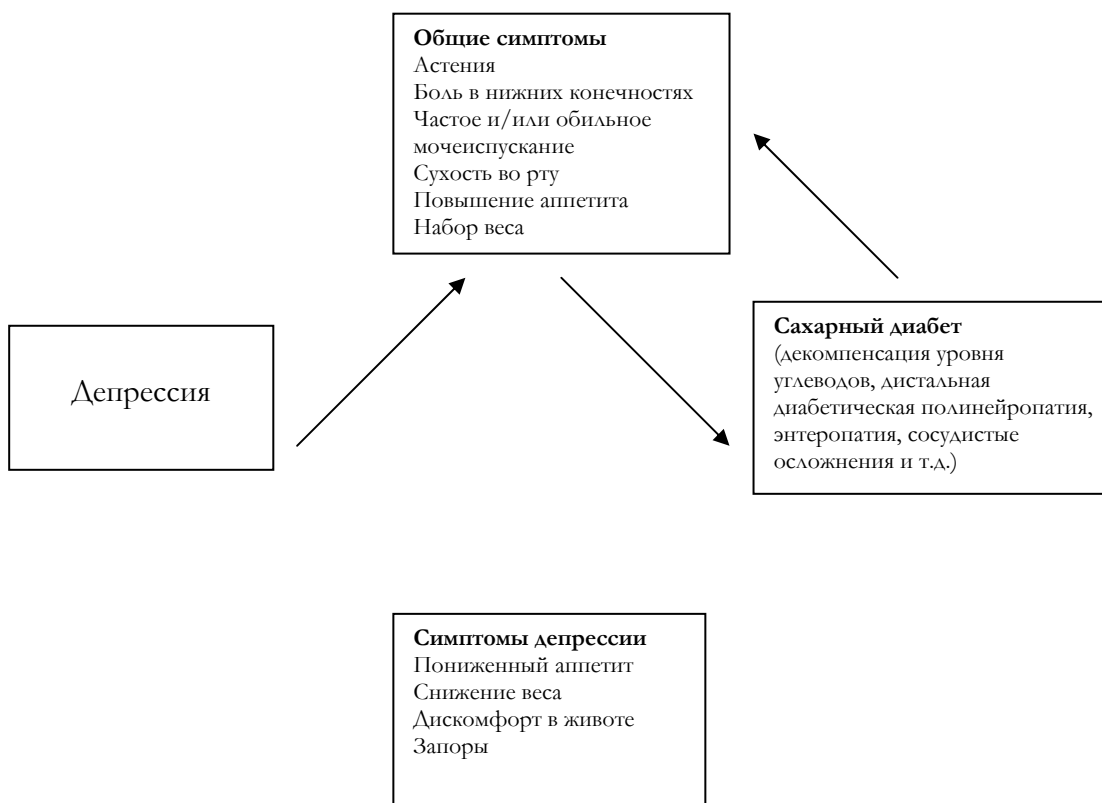
НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ТЕОРИИ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

Исследование патогенеза депрессивных расстройств при синдроме Кушинга повлекло за собой целый ряд исследований нейрогуморальной природы депрессивных расстройств. В основе этих исследований лежит теория, что эндокринные и психические расстройства имеют общую этиологию. Еще в 60-х годах XX века Sachar (1967) выявил повышение активности ГГН при депрессиях, что проявляется повышением базальной секреции кортизола, высоким содержанием свободного кортизола в моче и нарушением циркадной периодичности. Исследования с использованием дексаметазонового теста, предложенного в 1955 году Liddle для диагностики синдрома Кушинга (Liddle, 1960), показали, что у пациентов с депрессией выработка кортизола подавляется в очень малой степени, особенно у пациентов с биологическими и психотическими симптомами депрессии. В результате Carroll предложил использовать дексаметазоновый тест для диагностики меланхолии (Abou-Saleh, 1985, 1988). Данные некоторых последних исследований предполагают, что дексаметазоновый тест можно использовать для прогнозирования суицидального поведения у пациентов с депрессией (Coryell, Schlessler, 2001).

Reus (1984) предложил психосоматическую схему для спектра патологических состояний от депрессивных расстройств с патологическим и повышенным уровнем функционирования ГГН системы в результате кратковременного или преходящего синдрома Кушинга - до диэнцефального синдрома Кушинга. Fava (1994) предложил двухступенчатую модель патогенеза большого депрессивного расстройства и болезни Кушинга.

Рисунок 5.1

Соматические проявления депрессии у пациентов с СД



Источники: Surkova et al., 2003; Zakharchuk 2005

Стадия 1 наиболее распространена и является общей для обоих расстройств; на этой стадии стрессовые события жизни приводят к повышению секреции кортиколиберина, что приводит к выработке биогенных аминов-нейротрансмиттеров, что приводит к внутриклеточным изменениям на уровне гипофиза и надпочечников. На стадии 2 большое депрессивное расстройство и синдром Кушинга манифестируют активацией ГГН, это состояние обратимо при депрессивных расстройствах и необратимо при синдроме Кушинга.

БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА

Как и в случае болезни Кушинга, депрессивные симптомы могут предшествовать манифестации болезни Аддисона. Патогенез депрессивных расстройств может быть связан с повышенной секрецией кортиколиберина и адренкортикотропного гормона (АКТГ), а также с нарушением баланса биогенных аминов-нейротрансмиттеров, вызванного недостатком глюкокортикоидов. Недостаточность коры надпочечников независимо от причины возникновения всегда связана с повышением риска большого депрессивного расстройства, хотя распространенность аффективных расстройств и депрессии у пациентов с болезнью Аддисона в два раза больше, чем у пациентов с другими формами надпочечниковой недостаточности (например, у пациентов с остеопорозом) (Thomsen et al., 2006).

Заместительная гормональная терапия стероидами приводит к быстрому улучшению в случае

легкой и умеренной тяжести заболевания; в более тяжелых случаях лечением выбора становится ЭСТ.

ГИПЕРТИРЕОЗ

Kathol и Delahunt (1986) сообщают о 30 % распространенности большого депрессивного расстройства и 40 % распространенности тревожных расстройств и панических приступов у пациентов с гипертиреозом. Патогенетически психологические симптомы у этих пациентов могут быть связаны с нейромодулирующей ролью тиреоидных гормонов и их влиянием на связывание катехоламинов с альфа-адренорецепторами (Whybrow и Prange, 1981). Повышенный уровень тиреоидных гормонов может вызывать напряженность и дисфорию, в то время как тиреотропный гормон (ТТГ) выступает в роли эндогенного эрготропного вещества головного мозга, и вызывает поведенческие изменения, характерные для повышенной активации. Стрессовые события жизни могут также вносить вклад в этиологию гипертиреоза (Winsa et al., 1991).

Большинство симптомов депрессии проходит после назначения тиростатиков и нормализации функции щитовидной железы; в тяжелых случаях может потребоваться терапия антидепрессантами или ЭСТ. В лечении депрессии, связанной с гипертиреозом, психотерапия, как правило, оказывается неэффективна (Kleinschmidt et al., 1956).

В исследовании Lahey (1931) было описано состояние, названное апатическим гипертиреозом, при котором отсутствуют типичные проявления повышения тиреоидной активности; вместо этого у пациентов наблюдается апатия, сердечно-сосудистые симптомы и депрессия. При таком состоянии симптомы депрессии ослабевают при лечении тиреотоксикоза, реакция на антидепрессанты слабая.

ГИПОТИРЕОЗ

Депрессивные симптомы, параноидные расстройства и деменция часто встречаются при гипотиреозе и могут предшествовать соматическим проявлениям этого заболевания. Депрессивные расстройства часто развиваются при вторичном гипотиреозе вследствие тиреоидэктомии, тиреоидитов и иногда после приема препаратов лития (хотя в этом случае функция щитовидной железы восстанавливается после отмены препарата). У 10 % пациентов с депрессией выявляется гипотиреоз, обычно субклинический, который обнаруживается только после выявления уровня ТТГ. Бессимптомные аутоиммунные тиреоидиты могут лежать в основе субклинического гипотиреоза, который, например, встречается у пациентов, принимающих препараты лития, и у женщин в послеродовом периоде, что повышает риск депрессивных расстройств у данной категории пациентов (более подробно о послеродовой депрессии см. том II, главу 4).

Депрессивные симптомы вследствие гипотиреоза могут не реагировать на заместительную гормональную терапию и часто требуют назначения антидепрессивной терапии. Для резистентных депрессивных расстройств, включая биполярное расстройство с быстрой

сменой циклов, наряду с антидепрессантами можно использовать тироксин или трийодтиронин в качестве адъювантной терапии; дозу гормональных препаратов следует увеличивать постепенно, терапию начинать с малых доз, чтобы избежать сердечно-сосудистых побочных эффектов или лекарственных психозов.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Депрессивные симптомы при нарушении функции паращитовидных желез часто связаны с гиперкальциемией или низким содержанием магния. Имеется тенденция к разрешению симптомов в течение нескольких недель после коррекции дисбаланса кальция/магния; в некоторых случаях может потребоваться лечение антидепрессантами.

Гипопаратиреоз, который часто развивается после тиреоидэктомии, проявляется тревогой, раздражительностью и спутанностью у трети пациентов. Fourman et al., (1967) сообщил, что распространенность депрессивных симптомов умеренной тяжести у пациентов с гипопаратиреозом составляет 40 %; состояние у этих пациентов улучшалось после назначения кальция.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

Гиперпролактинемия, проявляющаяся снижением либидо, часто сопровождается тревогой и депрессивными расстройствами. Отвержение и насилие в детстве, которые предрасполагают к развитию депрессивных расстройств в целом, также могут предрасполагать к данному эндокринному заболеванию (Fava et al., 1987). У женщин с аменореей вследствие гиперпролактинемии значительно чаще наблюдаются депрессивные симптомы, враждебность и тревога, чем у здоровых женщин или у женщин с аменореей без нарушения уровня пролактина (Fava et al., 1987). У мужчин с гиперпролактинемией также чаще встречаются депрессивные симптомы по сравнению с контрольной группой; но степень выраженности депрессивной симптоматики сопоставима с таковой у пациентов с другими соматическими заболеваниями. Эти данные говорят о том, что поведенческие корреляты гиперпролактинемии могут зависеть от взаимодействия с половыми гормонами.

По данным некоторых исследований у женщин в послеродовом периоде с высоким уровнем пролактина наблюдается большая враждебность, чем у женщин вне послеродового периода с нормальным уровнем пролактина. Тем не менее, Abou-Saleh с коллегами (неопубликованные данные, 1997) показали наличие связи между симптомами послеродовой депрессии, низким уровнем пролактина и низкими показателями соотношения пролактина/прогестерона, по сравнению с женщинами вне послеродового периода без симптомов депрессии (более подробно о послеродовой депрессии см. том II, главу 4). Депрессивные симптомы у пациентов с гиперпролактинемией плохо реагируют на антидепрессанты. Но при терапии бромкриптином, который назначается для снижения уровня пролактина, наблюдается уменьшение депрессивных симптомов по мере уменьшения уровня пролактина (Buckman и Kellner, 1985); следует помнить, что бромкриптин

является дофаминергическим препаратом и поэтому может усиливать бредовую/психотическую симптоматику.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Перечисленные ниже препараты, часто используемые для лечения некоторых эндокринных заболеваний, могут быть связаны с депрессивной симптоматикой.

Кортикостероиды

Применение кортикостероидов может влиять на развитие заболеваний, связанных с метаболизмом кортизола, и являться триггером изменений настроения, мышления и поведения. К факторам риска относится женский пол (Rundell и Wise, 1989), системная красная волчанка, резкие изменения дозы и прием высоких доз препарата. Депрессивные симптомы могут развиваться на ранних стадиях лечения или после отмены препаратов (Lewis и Smith, 1983). Высокие дозы кортикостероидов также могут провоцировать маниакальные или бредовые расстройства, требующие интенсивного лечения.

Лечение депрессии, связанной с терапией кортикостероидами, включает замедление темпа наращивания дозы и избегание по мере возможности назначения высоких доз. Прием кортикостероидов с промежутками предпочтительней ежедневного приема (Cordess et al., 1981). ТЦА могут ухудшить состояние при психозах, вызванных приемом кортикостероидов, и следует избегать их назначения у пациентов находящихся на терапии стероидами.

Анаболические стероиды

При применении анаболических стероидов могут наблюдаться симптомы как депрессии, так и мании. Эти препараты назначаются при миотонической дистрофии, гипогонадизме и связанных с ними расстройствах; также часто наблюдается злоупотребление этими препаратами у тяжелоатлетов и других спортсменов. Недавние подсчеты показали, что только в США анаболические стероиды использует около 1 миллиона человек. Нарушения настроения наблюдаются у 22 % людей, принимающих эти препараты (Pope и Katz, 1988), и тяжесть этих нарушений зависит от дозы. Отмена препаратов также может провоцировать снижение настроения; при этом депрессивные симптомы, связанные с отменой анаболических стероидов, хорошо реагируют на лечение СИОЗС (Malone и Dimeff, 1992).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Abou-Saleh MT. Dexamethasone suppression tests in psychiatry: Is there a place for an integrated hypothesis? *Psychiatr Dev* 1985;3:275-306.

Abou-Saleh MT. How useful is a dexamethasone test? *Curr Opin Psychiatry* 1988;1:60-5.

Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in

- adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2000;24:1069-74.
- Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2822-8.
- Buckman MT, Kellner R. Reduction of distress in hyperprolactinemia with bromocriptine. *Am J Psychiatry* 1985;142:242-4.
- Ciechanowsky P, Katon W, Russo J. Depression и diabetes: Impact of depressive symptoms on adherence function и costs. *Arch Intern Med* 2000;60:3278-85.
- Cordess C, Folstein M, Drachman D. Psychiatric side effects of alternate-day steroid therapy. *Br J Psychiatry* 1981;138:504-6.
- Coryell W, Schlessler M. The dexamethasone suppression test и suicide prediction. *Am J Psychiatry* 2001;158:748-53.
- DiMatteo M, Lepper H, Croghan T. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety и depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-7.
- Eaton WW, Armenian H, Gallo J, et al. Depression и risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:1097-102.
- Fava GA. Affective disorders и endocrine disease: New insights from psychosomatic studies. *Psychosomatics* 1994;35:341-53.
- Fava GA, Sonino N, Morphy MA. Major depression associated with endocrine disease. *Psychiatr Dev* 1987;5:321-48.
- Fourman P, Rawnsley K, Davis RH, et al. Effect of calcium on mental symptoms in partial parathyroid insufficiency. *Lancet* 1967;2:914-5.
- Goodnick PA. Diabetes mellitus и depression: Issues in theory и treatment. *Psychiatr Ann* 1997;27:353-9.
- Golden SH, Williams JE, Ford DE, et al. Depressive symptoms и the risk of type 2 diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2004;27:429-35.
- Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edwards CR, et al. Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: Response to lowering of plasma cortisol. *Q J Med* 1979;48:465-72.
- Kathol RG, Delahunt JW. The relationship of anxiety и depression to symptoms of hyperthyroidism using operational criteria. *Gen Hosp Psychiatry* 1986;8:23-8.
- Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, et al. Depressive symptoms и occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999;22:107-16.
- Kleinschmidt HJ, Waxenburg SE, Cukor R. Psychopathology и psychiatric management of thyrotoxicosis. *J Mount Sinai Hosp NY* 1956;23:131-53.
- Lahey FH. Non-activated (apathetic) type of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1931;204:747-8.
- Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes: A report of 14 cases и a review of the literature. *J Affect Disord* 1983;5:319-32.
- Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of

- Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:1539-60.
- Lipowski ZJ. *Psychosomatic medicine и liaison psychiatry: Selected papers*. New York: Plenum Publishing; 1985.
- Lustman PJ, Griffiths LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes: Results of a 5-yr follow-up study. *Diabetes Care* 1988;11:605-12.
- Malone DA Jr, Dimeff RJ. The use of fluoxetine in depression association with anabolic steroid withdrawal: A case series. *Am J Psychiatry* 1992;53:130-2.
- Pope HG, Katz DL. Affective psychotic symptoms associated with anabolic steroid use. *Am J Psychiatry* 1988;145:487-90.
- Reus VI. Diagnosis и treatment in endocrinology и psychiatry. In: Van Dyke C, Temoshok L, Zegans LS, eds. *Emotions in health и illness*. New York: Grune и Stratton; 1984: 23-34.
- Robertson MM. Depression in neurological disorders. In: Robertson MM, Katona CLE, eds. *Depression и physical illness*. Chichester: John Wiley и Sons; 1997:305-40.
- Rundell JR, Wise MG. Causes of organic mood disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989;1:398-400.
- Thomsen AF, Kvist TK, Iersen PK, et al. The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:614-22.
- Sachar EJ. Corticosteroids in depressive illness. II. A longitudinal psychoendocrine study. *Arch Gen Psychiatry* 1967;17:554-67.
- Surkova EV, Drobijev My, Melnikova O.G. et al. Diabetes mellitus и concurrent depression. *Probl Endokrinol (Mosk)* 2003;6:11-16.
- Starkman MN, Scheitengart DE, Schork A. Depressed mood и other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: Relationship to hormone levels. *Psychosom Med* 1981;43:3-18.
- Whybrow PC, Prange AJ. A hypothesis of thyroid-catecholamine-receptor interaction. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:106-13.
- Winsa B, Adami HO, Bergstrom R, et al. Stressful life events и Graves' disease. *Lancet*. 1991;338:1475-9.
- Zakharchuk TA. Nosology of depressions in diabetes mellitus patients. *Psychiatry*. 2005;5: 32-9

Глава 6

Депрессивные расстройства в онкологической практике

Luigi Grassi, M.D. и Michelle Riba, M.D.

ВВЕДЕНИЕ

Рак во всем мире является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний.

Предполагается, что заболеваемость раком к 2020 году увеличится на 50% и составит 16 миллионов новых случаев в год. В то же время, ранняя диагностика и совершенствование методов лечения позволяют не только сохранить пациентам жизнь, но и добиться более высокого ее качества (ВОЗ, 2006).

Депрессия входит в число самых распространенных психических заболеваний у пациентов, страдающих раком. В результате исследований последних 20 лет накоплены данные об эпидемиологии и патогенезе депрессивных расстройств у больных раком, о влиянии депрессии на качество жизни больных и членов их семей, а также об эффективности психиатрических и психосоциальных воздействий в отношении больных раком, страдающих депрессией (Chochinov, 2001; Mermelstein и Lesko, 1992; Rodin и Voshart, 1986; Sellick и Crooks, 1999). В отчете Института Медицины за 2007 год сказано: «Сегодня каждый человек, получающий противораковое лечение, имеет право (и может рассчитывать) на удовлетворение своих потребностей в психологической и социальной помощи наряду с потребностью в соматическом лечении». (Комитет психосоциального обслуживания больных раком и их семей в общественных учреждениях, 2007).

Как правило, проблеме депрессий у онкологических больных рекомендуется уделять повышенное внимание. Рак часто вызывает потребность в психиатрической помощи (Hewitt и Rowland, 2002), однако установлено, что онкологические больные, страдающие клинически значимыми психическими расстройствами, включая депрессию, редко этой помощью пользуются (Kadan-Lottick et al., 2005). Из всех больных раком, у которых выявлена большая депрессия, только половина обсуждает сниженное настроение с врачом; только треть получает лечение антидепрессантами, из них лишь немногие — в адекватных дозах и в течение достаточно продолжительного времени. Почти никто из этих пациентов не получает психологической помощи и не направляется к психиатру (Sharpe et al., 2004). Поэтому особенно важным для специалистов, работающих в онкологии (врачи-онкологи, хирурги, лучевые терапевты, а также врачи общей практики и медицинские сестры), является образование в области психо-онкологии (Grassi et al., 2005). Клиницистам рекомендуется пройти многоязыковой образовательный интернет-курс «Психосоциальные аспекты ухода за онкологическими больными» (<http://www.ipos-society.org/professionals/meetings-ed/ed-online-lectures.htm>).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Massie (2004) отмечает, что с 1960-х годов проводилось большое количество исследований онкологических больных на предмет депрессии, однако данные о ее распространенности (для большой депрессии до 38%; для расстройств депрессивного спектра до 58%) существенно различались. Это связано с тем, что для выявления депрессии в разных исследованиях использовались разные диагностические критерии и концепции, а для оценки тяжести депрессии — различные методологические подходы. Кроме того, изучавшиеся группы больных были неоднородными. При проведении эпидемиологических исследований депрессии должны приниматься во внимание тип и локализация рака, а также стадия заболевания (Таблица 6.1) (Onitilo et al., 2006).

Таблица 6.1
Распространенность депрессивных расстройств в зависимости от локализации рака

Поджелудочная железа	33%-50%
Рот и глотка	22%-57%
Молочные железы	13%-46%
Легкие	11%-44%
Толстая кишка	13%-25%
Гинекологические органы	12%-23%
Лимфомы	8%-19%
Желудок	1 1 %

Источник: Massie, 2004

Появление депрессивных расстройств может быть спровоцировано разными факторами в разные фазы заболевания. К ним относится первое обнаружение подозрительного симптома, сообщение диагноза врачом, ожидание лечения, изменения в терапии, окончание лечения, выписка из больницы, жизнь после излечения от рака, несостоятельность терапии, рецидив или прогрессирование заболевания, запущенная стадия болезни, приближение смерти (Holland et al. 2006).

ПАТОГЕНЕЗ

Установлено несколько причин и факторов риска развития депрессивных расстройств у больных раком, которые включают в себя совокупность взаимосвязанных психологических, социальных и биологических факторов (Holland, 1992). К психологическим факторам риска относятся случаи депрессии в семейном анамнезе, эпизоды депрессии в прошлом и склонность к оценке стрессовых событий как не поддающихся контролю (внешний локус контроля). Низкий уровень

поддержки (например, со стороны семьи и друзей) и непрочные межличностные связи (среди соседей и на работе) представляют собой социальные факторы риска (Grassi et al., 1993, 1997). Основными биологическими факторами, связанными с депрессией, являются локализация рака и использование химиотерапевтических препаратов (см. ниже).

Показано, что некоторые локализации рака чаще связаны с развитием депрессии. Так, неопластическим заболеванием, часто ассоциированным с депрессией, является рак поджелудочной железы (Boyd и Riba, 2007). В то же время исследования показывают, что люди, страдающие депрессией, имеют больший риск развития рака поджелудочной железы (Carney et al., 2003). От 35 до 40 % пациентов с такой локализацией рака обнаруживают симптомы депрессии (Kelsen et al., 1995). Карциномы, локализованные в голове, шее, легких и желудочно-кишечном тракте, также связаны с более высоким риском возникновения депрессии (Zabora et al., 2001).

ТАБЛИЦА 6.2

Факторы риска развития депрессии у онкологических больных

Молодой возраст

Женский пол

Паллиативное лечение

Активные симптомы заболевания

Поздняя стадия заболевания

Наличие неконтролируемой боли

Умеренные и тяжелые нарушения трудоспособности, дискомфорт

Социальная изоляция и низкий уровень социальной поддержки

Недавние утраты

Социально-экономическое неблагополучие

Склонность к пессимизму и внешний локус контроля

Алкоголизм и злоупотребление психоактивными веществами

Расстройства настроения в анамнезе

Суицидальные попытки

Источник: Holland, 1992

Имеются сообщения о том, что развитию депрессивных симптомов может способствовать применение химиотерапевтических препаратов, таких как метотрексат, винкристин, винбластин, аспарагиназа, прокарбазин и интерферон (Adams et al., 1984; Middleboe et al., 1994). Такие провоспалительные цитокины как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) также играют роль в развитии депрессии у больных раком (Raison и Miller, 2003). Существуют данные о том, что больные, страдающие клинически

выраженной депрессией, имеют достоверно более высокие значения содержания интерлейкина-6 в плазме, значительно отклоняющиеся от нормы показатели дексаметазонового теста и более высокую концентрацию кортизола (Soygur et al., 2007). При этом как ИЛ-6, так и кортизол, возможно, являются биологическими маркерами депрессии у онкологических пациентов (Jehn et al., 2006). Наконец, в развитии депрессии у больных раком играют роль определенные структуры мозга, в частности миндалина (Yoshikawa et al., 2006).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ

Многие симптомы депрессивных расстройств, такие как потеря аппетита, снижение массы тела, бессонница, потеря интересов, когнитивные нарушения, повышенная утомляемость и упадок энергии, аналогичны проявлениям рака. Это делает диагностику депрессий у онкологических больных затруднительной. Некоторые авторы предлагают расценивать все эти симптомы как проявления депрессии, невзирая на тот факт, что они могут быть вызваны непосредственно онкологическим заболеванием («включающий» подход). Необходимо отметить, что некоторые симптомы (например, заторможенность мышления и симптомы, связанные с аппетитом) более специфичны для депрессии, в то время как другие (нарушения сна и утомляемость) — нет (Akechi et al., 2003). Другие исследователи предлагают для оценки депрессии у больных раком следующие модели: замещение соматических симптомов когнитивно-аффективными («заместительный» подход) (Endicott, 1984); добавление к основным критериям новых аффективных симптомов («альтернативный» подход, Von Ammon Cavanaugh, 1995); полное исключение соматических и использование только аффективных симптомов («исключающий» подход). Согласия по тому вопросу, какой из этих методов считать наиболее точным, не достигнуто. Вместе с тем, имеются сообщения о том, что «исключающий» подход является наиболее обоснованным и подходящим для диагностики клинически выраженной депрессии у больных раком (Uchitomi et al., 2001). Приведенный ниже клинический случай иллюстрирует сложность диагностики, атипичность проявлений депрессии у этих пациентов, а также необходимость тщательного и комплексного обследования.

Для скрининга депрессий был предложен целый ряд инструментов. «Термометр Дистресса», имеющий шкалу значений от 0 до 10, был разработан Национальной онкологической сетью (www.nccn.org) (Holland et al., 2007) и доказал свою эффективность при выявлении расстройств адаптации и клинически значимых депрессий у онкологических больных. В нем используется минимальный уровень дистресса, равный «3/4» (Akizuki et al., 2005). Традиционный уровень дистресса («5») эффективен для выявления пациентов с более тяжелыми симптомами депрессии (Gil et al., 2005).

Chochinov с соавторами (1997) показал, что с помощью вопроса «испытывали ли вы снижения настроения в течение большей части дня, почти каждый день, в течение последних двух недель или дольше?» можно выявить всех онкологических пациентов, которым поставлен диагноз депрессии с использованием «исследовательских диагностических критериев» (Research Diagnostic Criteria, RDC) (чувствительность 100%, специфичность 100%). Другая группа исследователей сообщала, что этот одиночный вопрос имеет более низкую способность к точному выявлению депрессии у больных раком на терминальном этапе заболевания (Lloyd-

Williams et al., 2003). В японском исследовании этот вопрос продемонстрировал чувствительность 42% и специфичность 86% (Kawase et al., 2006).

Клинический случай

Мэри — 53-летняя женщина, которая 2 года назад перенесла хирургическое удаление злокачественной опухоли молочной железы, в сопровождении лучевой и химиотерапии, а в последующем — реконструктивную операцию. Она чувствовала себя хорошо вплоть до прошлого месяца, когда у нее появились жалобы на слабость, потерю аппетита и массы тела, постоянную боль в области удаленной железы, а также в интактной молочной железе. В последний месяц она была не в состоянии выполнять работу по дому и вместо этого проводила большую часть времени, лежа в кровати или сидя в кресле. Терапевт, подозревая возможный рецидив рака, отправил Мэри к онкологу, который в свою очередь направил ее на многочисленные исследования, включая анализы крови, КТ, ПЭТ с целью выявления предполагаемых метастазов. Когда все эти анализы показали отрицательные результаты, больная была направлена к психиатру. Пациентка в течение 25 лет проживала с мужчиной, которому она, по собственным ощущениям, не подходила. Ко всему прочему, ее взрослая дочь 3 месяца назад развелась со своим мужем и впоследствии была госпитализирована в психиатрический стационар в связи с суицидальной попыткой. На приеме у психиатра Мэри была не в состоянии выразить свои эмоции в терминах грусти или сниженного настроения, она описывала скорее «потерю чувств». Для нее время было «вязким», будущее отсутствовало, она испытывала чувство пустоты. Ее внимание было сфокусировано на болевых ощущениях и она просила врача о мастэктомии второй груди, так как, невзирая на отрицательные результаты анализов, была убеждена в наличии у нее рака. Она также считала, что у нее что-то не в порядке с имплантантом, и что лучше было бы произвести мастэктомию и с другой стороны. Она высказала мысль о том, что если боль не прекратится, жизнь перестанет представлять для нее ценность. Мэри сообщила, что чувствовала себя хуже в утренние часы и немного лучше вечером. Только ночью она ощущала облегчение, потому что лишь в это время суток могла не думать о боли. Казалось, что боль оставляет ее ночью, в то время как утро она описывала как «начало нового кошмара». После установления диагноза депрессии было начато лечение антидепрессантами в комбинации с интерперсональной психотерапией. После 4-х недель лечения некоторые симптомы все еще сохранялись. В связи с этим была увеличена доза антидепрессанта, что через 3 недели повлекло за собой наступление ремиссии.

ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕПРЕССИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Выявление и лечение депрессии у онкологических больных является важным мероприятием. В нескольких исследованиях показано, что депрессия связана с неадекватными способами совладания со стрессом и дезадаптивным поведением в рамках болезни. Такие пациенты склонны к чрезмерным реакциям в межличностных взаимоотношениях (раздражительность), к пессимистическому настрою в отношении болезни (безнадежность), а также проявляют повышенное внимание к телесным ощущениям, относя их к симптомам заболевания («тревожная озабоченность своим состоянием») (Grassi et al., 1993; Grassi и Rosti, 1996). Депрессия оказывает негативное влияние на несколько аспектов качества жизни больных

(Parker et al., 2003). В следующих разделах, а также в 9-й главе второй части руководства («Депрессивные расстройства и боль») будет более детально разобрано влияние депрессии на восприятие боли и возникновение суицидальных мыслей. Изучались также биологические эффекты, связанные с взаимоотношениями между депрессией и раком. Например, пациенты с раком груди, страдающие депрессией, хуже поддаются лечению химиотерапевтическими препаратами (Walker et al., 1999). А согласно некоторым данным, депрессия может увеличивать риск рецидива и снижать выживаемость больных раком груди (Hjerl et al., 2003; Watson et al., 1999, 2005). Возможно, все это объясняется влиянием депрессии на приверженность лечению, сохранением «поведения высокого риска» и предполагаемой прямой связью между иммунитетом и раком (Reiche et al., 2005; Spiegel и Giese-Davis, 2003). Однако необходимо с осторожностью подходить к интерпретации данных, появляющихся в этой области. Наконец, депрессия отражается и на семьях больных, поэтому эмоциональный дистресс и частота встречаемости психических расстройств (например, большой депрессии, генерализованного тревожного расстройства) у лиц, осуществляющих уход за больными раком, выше, чем в общей популяции (Couper et al., 2006; Heaven и Maguire, 2003). В случае смерти пациента риск затяжных реакций горя выше в тех семьях, которые до момента утраты отличались наличием психосоциальных расстройств и дезадаптивных способов совладания со стрессом (Kissane et al., 1997, 2003).

ЧАСТНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Раковая боль

Боль является одним из наиболее частых симптомов у онкологических больных. Раковая боль, особенно в случаях, когда она недооценена и купируется в недостаточной мере, сопровождается глубоким страданием, страхом мучительной смерти, чувством безнадежности и беспомощности. Боль и депрессия тесно связаны между собой. Недостаточное обезболивание повышает риск развития депрессии; вместе с тем, депрессивным пациентам свойственно усиленное восприятие боли (Valentine, 2003). Есть сообщения о том, что почти половина больных раком с установленным диагнозом психического расстройства испытывали выраженную боль (Derogatis et al., 1983). Боль также способна спровоцировать большую депрессию у пациентов, не имеющих депрессии в личном или семейном анамнезе (Spiegel et al., 1994). Боль может вызывать у пациентов желание скорейшего наступления смерти (см. ниже) (O'Mahony et al., 2005). Острая боль чаще всего связана с лечением, в то время как хроническая раковая боль чаще является проявлением определенной стадии заболевания. Психическое состояние пациентов, больных раком, должно тщательно изучаться на предмет наличия депрессии или других психических расстройств.

Суицид

Суицидальные мысли — серьезная и волнующая проблема. Суициды среди больных раком совершаются в 1,5–2 раза чаще, чем в общей популяции (Hem et al., 2004). Однако риск растет в связи с рядом факторов, главным из которых является депрессия (Таблица 6.3). Риск суицида тесно связан с желанием скорейшей смерти и запросом на эвтаназию. Среди больных терминальной стадией рака запросы на эвтаназию встречаются примерно в 4 раза чаще у больных с депрессией (Van der Lee et al., 2005). Депрессия и безнадежность являются

независимыми и «уникальными» предикторами желания скорейшей смерти среди этой категории больных (Breitbart et al., 2000). Ограниченная социальная поддержка, плохое физическое состояние, недостаточность духовных ориентиров — среди других факторов, также связанных с желанием смерти (McClain et al., 2003; Wilson et al., 2007). Лечение больных раком должно включать в себя мероприятия, направленные на раннее выявление депрессии, а также регулярную оценку факторов суицидального риска.

ТАБЛИЦА 6.3

Факторы, повышающие суицидальный риск у больных раком

Медицинские

Недостаточное обезболивание, поздние стадии болезни с плохим прогнозом, возбуждение вследствие делирия, физические недостатки и другие тяжелые соматические симптомы, утомляемость.

Личные

Суициды в семейном анамнезе, различные психические нарушения, депрессивные расстройства и суицидальные попытки в прошлом, злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами, симптомы депрессии и чувство безысходности, потеря контроля (беспомощность и неспособность влиять на условия собственного существования), утраты в недавнем прошлом, плохая социальная поддержка.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМАТОЛОГИЯ

Депрессивные симптомы больного раком чаще всего отражают его поглощенность переживаниями, связанными с заболеванием, а также включают в себя чувство безысходности. Реакция больного на диагноз проходит несколько фаз, напоминающих те, что проходит человек, переживающий утрату близких. С нозологической точки зрения расстройства адаптации с депрессивными симптомами чаще всего встречаются именно у больных раком (о них сообщает до 68 % таких пациентов). Среди этих симптомов — сниженное настроение, тревога и смешанные эмоциональные нарушения.

Клинически выраженные депрессивные расстройства могут развиваться вследствие самого заболевания, в результате применения химиотерапевтических препаратов или в качестве реакции на вызванную раком нетрудоспособность. Чувства собственной несостоятельности и вины являются признаками, позволяющими с уверенностью отличить большое депрессивное расстройство от «нормальной» грусти, наблюдаемой при раке. Повторяющиеся мысли о самоубийстве у больных раком — не редкость. Для дифференциации клинически значимого расстройства от нормальной реакции имеет значение интенсивность переживаний. В онкологии расстройства настроения и симптоматические депрессии могут возникать в результате лечения стероидами. Стероиды способны вызывать депрессивный синдром, неотличимый от функциональных расстройств настроения как по симптоматике, так и по ответу на лечение антидепрессантами.

Субсиндромальные депрессивные состояния или смешанные тревожно-депрессивные расстройства также встречаются у онкологических больных. Их бывает сложно отличить от других аффективных нарушений, связанных с раком. Особым клиническим состоянием, которое следует отделять от расстройств адаптации и большого депрессивного расстройства, признана деморализация. Она заслуживает отнесения к спектру расстройств настроения у соматически больных. (Clarke et al., 2005; Grassi et al., 2007; Mangelli et al., 2005). Согласно некоторым авторам (Kissane et al., 2001), к центральным симптомами синдрома деморализации у таких пациентов относятся:

1. аффективные симптомы экзистенциального дистресса, включая чувство безысходности или потери смысла жизни;
2. пессимистические когнитивные установки, ощущения беспомощности, пойманности в ловушку, личного провала или тоска по благополучному будущему;
3. отсутствие сил или мотивации на то, чтобы иначе совладать с ситуацией;
4. явления социального отчуждения или изоляции, недостаток поддержки;
5. колебания глубины переживаемых эмоций (эмоциональной интенсивности); присутствие этого феномена в течение более чем двух недель;
6. отсутствие в качестве первичного состояния клинически выраженной депрессии или другого психического расстройства.

В онкологии деморализация встречается как минимум у 20 % пациентов, чье состояние не соответствует критериям какого-либо диагноза по классификации DSM-IV. Это обстоятельство указывает на то, что психосоциальные явления, сопровождающие рак, требуют большего внимания.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ

В других главах этой программы приведены общие рекомендации по терапии депрессий и информация о последствиях возможного взаимодействия лекарственных препаратов при лечении депрессивных расстройств у соматически больных. Тем не менее, при выявлении и лечении депрессии у онкологических больных необходимо иметь в виду ряд особенностей. Клиницисты должны с особой заботой относиться к больным раком и общаться с ними в соответствующем ключе. В последние 10 лет по этой проблеме разработаны обучающие программы и материалы, многие из которых с многообещающими результатами апробированы в рандомизированных клинических исследованиях (Fallowfield и Jenkins, 2006; Jenkins et al., 2005). Такие рекомендации, как протокол «SPIKES» (Таблица 6.4, Baile et al., 2000) помогают врачам в процессе сообщения диагноза жизнеугрожающего состояния, каковым является рак. При общении в данной ситуации важно уделять внимание состоянию межличностных отношений пациента, а также оценивать его или ее психологическое состояние и способность к «стойкости» при восприятии информации. Если пациент представляется психологически

уязвимым, то наряду с плановыми медицинскими мероприятиями ему незамедлительно должна быть предложена соответствующая поддержка.

Полезно объяснить больному патогенез заболевания в случае, когда он известен. При этом следует использовать ясные, простые термины, не перегружая пациента медицинским жаргоном и сбивающей с толку научной информацией. Важно также продолжать оказание помощи на всем протяжении болезни, а не только в острый период. Это позволяет отслеживать эволюцию психологического состояния пациента (механизмы совладания, степень дистресса, получаемая социальная поддержка) и поддерживать доверительные отношения и надежду. Врач должен придерживаться почтительной и уверенной позиции и, занимаясь лечением пациента, видеть в нем, прежде всего, личность, а не просто человека, переживающего серьезное, а иногда и смертельное заболевание. Пациенты лучше соблюдают указания врача, если верят в то, что они могут содействовать своему выздоровлению. Полезно порекомендовать такие методики как релаксация, йога, визуализация, зарядка или оздоровительная диета. Необходимо поощрять желание пациентов быть открытыми в разговоре о диагнозе с близкими друзьями и родственниками. Скрытность способствует психологической дезадаптации.

ТАБЛИЦА 6.4. Шестиэтапный протокол беседы «SPIKES»

Этап 1 : S	Установление контакта
Этап 2 : P	Оценка восприятия пациентом его/ее ситуации
Этап 3 : I	Получение «внутреннего согласия» пациента на получение информации
Этап 4 : K	Снабжение пациента знанием и информацией
Этап 5 : E	Обращение к эмоциям пациента с эмпатическим откликом
Этап 6 : S	Стратегия и подведение итогов.

Источник: Baile et al., 2000

Врач должен осознавать, что на заключительных стадиях хронического, угрожающего жизни заболевания, такого, как рак, пациент может попросить его о помощи в совершении суицида, а может сам совершить суицид. Причиной этого может быть недостаточное обезболивание, истощение психологических ресурсов или утрата чувства собственного достоинства, особенно при наличии тяжелого сопутствующего депрессивного эпизода (см. обсуждение суицида выше). Такая просьба представляет собой большую этическую проблему, и поспешное согласие в этом случае неуместно, так как «свободный выбор» пациентов может колебаться в зависимости от их психологического состояния, чувства надежды и выраженности болевых ощущений в каждый конкретный момент времени. Поддержка часто может и должна быть директивной, в силу того, что эффективная тактика и адекватное лечение депрессивного расстройства может мотивировать его на более продуктивное «сотрудничество» в преодолении болезни. Врачи сообщают о трудностях, возникающих при выявлении и терапии депрессии у пациентов, получающих паллиативное лечение. Особенно сложно бывает отличить симптомы депрессии от

грусти и решить, какое лечение депрессии является адекватным в тех случаях, когда предполагаемый срок жизни пациента непродолжителен (Lawrie et al., 2004). В этой ситуации необходимо тесное сотрудничество с психиатрами и психологами.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение онкологических больных, страдающих депрессией, включает в себя психофармакологическую и психосоциальную терапию. Принимая во внимание клиническую значимость этой области, за последнее время было проведено несколько мета-анализов, в которых исследовалась эффективность подобных медицинских вмешательств. Авторы этих работ указывают на необходимость выработки более четких рекомендаций по лечению депрессии у больных раком (Newell et al., 2002; Rodin et al., 2007; Williams и Dale, 2006).

Психофармакотерапия

Психофармакотерапия в области онкологии за последние 10 лет претерпела значительные изменения (Schwartz et al., 2002). Старые группы препаратов, в частности, трициклические антидепрессанты (ТЦА), используются гораздо реже. Это связано с тем, что их побочные эффекты (сухость во рту, запоры, седация, спутанность сознания) особенно плохо переносятся больными раком. К настоящему времени накоплен огромный опыт применения в онкологии современных антидепрессантов (Kim и Fisch, 2006). Опубликованы данные об использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), а именно флуоксетина, циталопрама, пароксетина и сертралина (Fisch et al., 2003; Holland et al., 1999; Pae et al., 2004; Theobald et al., 2003; Torta et al., 2008), ингибиторов обратного захвата норадреналина, таких как ребоксетин (Grassi et al., 2004), а также препаратов группы бензамидов, в частности амисульприда (Torta et al., 2007). Преимущества и недостатки каждого препарата должны быть взвешены с учетом индивидуальных особенностей физического состояния пациента, характера депрессии (с возбуждением или заторможенностью) и профиля побочных эффектов. Так, врач может подбирать препарат с определенным профилем побочных эффектов в соответствии с особенностями каждого конкретного пациента, а также использовать побочные эффекты в тех клинических ситуациях, когда они могут оказаться полезными (например, повышение аппетита, вызываемое препаратом мirtазапином, может оказаться преимуществом у пациентов со сниженным аппетитом, а усиление моторики желудка вследствие применения некоторых СИОЗС — у пациентов, принимающих опиоидные анальгетики). Если пациент хорошо переносит ТЦА, то их назначение в низких дозах и на непродолжительное время может быть эффективным в лечении депрессивных симптомов и боли (Chaturvedi et al., 1995). Дулоксетин, с его двойным влиянием на настроение и боль, открывает новые перспективы лечения депрессии у больных раком.

Для лечения симптомов депрессии у больных на терминальных стадиях рака могут быть назначены малые дозы психостимуляторов, таких как декстроамфетамин*, метилфенидат* и пемолин. Их преимущества определяются быстрым началом действия и положительным

* — в России не разрешены к применению (*прим. ред.*)

влиянием на внимание, концентрацию, психомоторную активность, аппетит, слабость и утомляемость, а также на седацию, вызванную опиоидными препаратами (Homsí et al., 2000).

С недавнего времени для коррекции утомляемости и лечения депрессии у больных раком стал использоваться модафинил, препарат, позитивно влияющий на память и настроение (Carroll et al., 2007). Благодаря низкой способности вызывать зависимость и сравнительно более благоприятному профилю побочных эффектов, этот препарат является возможной альтернативой классическим психостимуляторам (Konuk et al., 2006; Orr и Taylor, 2007).

В нескольких исследованиях показана эффективность антидепрессантов венлафаксина, миртазапина и пароксетина в качестве дополнительных препаратов для лечения «приливов» (De Sloover Koch и Ernts, 2004) и зуда (Greaves, 2005) у больных раком, независимо от их влияния на настроение.

Лекарственные взаимодействия при лечении онкологических больных

Как ТЦА, так и новые антидепрессанты, в частности флуоксетин и венлафаксин, усиливают анальгетический эффект морфина. Необходимо с осторожностью назначать СИОЗС пациентам, получающим трамадол. Это связано с его серотонинергической активностью и риском развития серотонинового синдрома. Дезипрамин подавляет метаболизм опиоидов — морфина и метадона, тем самым повышая их уровень в плазме. Метадон*, в свою очередь, может подавлять метаболизм дезипрамина. Пропоксифен также может подавлять метаболизм доксепина и других ТЦА, что проявляется повышением их сывороточных концентраций. Антидепрессанты с антихолинергическими побочными эффектами могут усиливать запоры, сухость во рту и спутанность сознания, возникшие в результате химиотерапии, применения наркотиков или прогрессирования заболевания.

Нежелательные лекарственные взаимодействия могут возникнуть при одновременном назначении антидепрессантов и некоторых химиотерапевтических препаратов. Флуоксетин может взаимодействовать с прокарбазином, противоопухолевым препаратом, который ингибирует фермент моноаминоксидазу (МАО). Эта комбинация способна вызывать эффекты, схожие с теми, которые возникают при взаимодействии ИМАО и флуоксетина. Если пациент получал терапию флуоксетином, то после его отмены и до начала лечения прокарбазином должен пройти 5-недельный период «вымывания». При одновременном назначении цисплатина и карбоната лития увеличивается риск токсического поражения почек. Согласно недавним сообщениям, некоторые антидепрессанты могут влиять на метаболизм тамоксифена, селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, который используется при длительном лечении пациентов с раком молочной железы. Некоторые антидепрессанты, особенно пароксетин, угнетающе действуют на систему цитохрома P450 CYP2D6, что приводит к снижению концентрации эндоксифена, активного метаболита тамоксифена, на 38–58 %. Следствием этого является снижение эффективности противоракового лечения (Jin et al., 2005).

Психосоциальная реабилитация

Количество литературы, посвященной психосоциальным методам помощи онкологическим больным, возросло. Авторы указывают на необходимость приспособления психотерапии к специфическому контексту онкологии (Bloch и Kissane, 2000), а также создания новых подходов для работы со специфическими проблемами, возникающими в связи с раком. Уже сделаны важные шаги в разработке психосоциальных вмешательств, ориентированных на запущенные стадии болезни. В рамках этих состояний существует необходимо помогать пациентам сохранить чувство собственного достоинства и развивать духовные аспекты, связанные с приближением смерти (Breitbart, 2002; Chochinov et al., 2005).

В нескольких исследованиях показано, что психологические вмешательства могут способствовать значительному улучшению качества жизни пациентов, а также уменьшению выраженности эмоциональных симптомов, включая депрессию и дезадаптивные стили преодоления стресса (отчаяние, тревожная озабоченность) (Sheard и Maguire, 1999). Точная постановка диагноза и направление на подходящее психологическое вмешательство необходимы для повышения вероятности «полезного эффекта» и снижения процента отказавшихся от лечения. Психотерапия (в индивидуальном или групповом формате) продемонстрировала наибольшую эффективность у больных раком с выраженными симптомами депрессии, в то время как психотерапевтическая работа с пациентами, имеющими «нормальный» уровень психологического дистресса, почти не эффективна (Coyne et al., 2006; Fawzy et al., 1995).

Ранее предполагалось, что психотерапевтические вмешательства могут влиять на увеличение продолжительности жизни больных раком (Spiegel et al., 1989). Однако в более поздних исследованиях это предположение не подтвердилось, и никакого влияния психотерапии на улучшение прогноза у больных раком обнаружено не было (Goodwin et al., 2001; Kissane et al. 2007; Spiegel et al., 2007).

В качестве общей рекомендации, вариантом выбора лечения депрессии у больных раком является комбинация психологического воздействия и психофармакотерапии, подобранная в соответствии с потребностями каждого конкретного пациента. Некоторые авторы связывают положительную динамику в лечении психических заболеваний, особенно депрессий, с наличием у клиницистов инструментов скрининга, правильной диагностики, а также психологического и психофармакологического аспектов помощи (Akechi et al., 2007; Sharpe et al., 2004). О схожих результатах сообщается и в связи с применением недавно разработанных NCCN руководств, предназначенных для проведения поддерживающей терапии при расстройствах настроения (Holland и Bultz, 2007; NCCN, 2008).

ВЫВОДЫ

Депрессия — важное коморбидное психическое расстройство, сопровождающее рак. Недавний отчет Института медицины Национальной академии наук, «Всеобъемлющий уход за больным раком: знакомство с психосоциальными аспектами здоровья», является важным ориентиром для принятия мер в отношении депрессии и тревоги, которые часто развиваются у онкологических больных (Комитет психосоциального обслуживания больных раком и их семей в общественных учреждениях, 2007). В этом отчете приведена программа стандартных мероприятий по психосоциальной поддержке больных раком. Важно, чтобы психиатры работали вместе со своими коллегами и способствовали выработке наиболее эффективных практических методик для скрининга и выявления депрессий и других психиатрических проблем у пациентов, получающих лечение в онкологических учреждениях. Ко всему прочему, необходимо проведение доказательных клинических исследований, направленных на определение оптимальных методов лечения депрессии на всех стадиях заболевания и при всех видах рака. По мере того, как разрабатываются новые технологии и более мощные химиотерапевтические и не-химиотерапевтические способы подвергаются клиническим исследованиям, нам необходимо расширять свое понимание того, как это лечение влияет на психиатрическое обслуживание пациентов и их семей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adams F, Quesada JR, Gutterman JU.
Neuropsychiatric manifestations of human leukocyte interferon therapy in patients with cancer. *JAMA* 1984;252:938-41.
- Akechi T, Nakano T, Akizuki N, et al. Somatic symptoms for diagnosing major depression in cancer patients. *Psychosomatics* 2003;44:244-8.
- Akechi T, Taniguchi K, Suzuki S, et al.
Multifaceted psychosocial intervention program for breast cancer patients after first recurrence: Feasibility study. *Psychooncology* 2007;16:517-24.
- Akizuki N, Yamawaki S, Akechi T, et al.
Development of an Impact Thermometer for use in combination with the Distress Thermometer as a brief screening tool for adjustment disorders and/or major depression in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:91-9.
- Baile WF, Buckman R, Lenzi R, et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: Application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000;5:302-11.
- Bloch S, Kissane D. Psychotherapies in psycho-oncology. An exciting new challenge. *Br J Psychiatry* 2000;177:112-6.
- Boyd AD, Riba M. Depression and pancreatic cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:113-6.
- Breitbart W, ed. The IPOS "pocket" handbook of palliative care for the psycho-oncologist. IPOS Press, International Psycho-Oncology Society 2007 (www.ipos-society.org).
- Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, et al.
Depression, hopelessness, and desire for hastened death in terminally ill patients with cancer. *JAMA* 2000; 284:2907-11.
- Breitbart W. Spirituality and meaning in supportive care: Spirituality- and meaning-centered group psychotherapy interventions in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002;10:272-80.
- Carney CP, Jones L, Woolson RF, et al.
Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosom Med* 2003;65:884-8.
- Carroll JK, Kohli S, Mustian KM, et al.
Pharmacologic treatment of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007;12:43-51.
- Chaturvedi SK, Maguire P, Hopwood P.
Antidepressant medications in cancer patients. *Psychooncology* 1995;3:57-60.
- Chochinov H, Wilson K, Enns M, et al. Are you depressed? Screening for depression in the terminally ill. *Am J Psychiatry* 1997;154:674-6.
- Chochinov HM, Hack T, Hassard T, et al.
Dignity therapy: A novel psychotherapeutic intervention for patients near the end of life. *J Clin Oncol* 2005;23:5520-5.
- Chochinov HM. Depression in cancer patients. *Lancet Oncol* 2001;2:499-505.
- Clarke DM, Kissane DW, Trauer T, et al.
Demoralization, anhedonia and grief in

- patients with severe physical illness. *World Psychiatry* 2005;4:96-105.
- Committee on Psychosocial Services to Cancer Patients/ Families in a Community Setting, Adler NE, Page AEK, eds. *Cancer care for the whole patient: Meeting psychosocial health needs*. Washington, DC: The National Academies Press (Institute of Medicine); October, 2007 (www.nap.edu/catalog.php?record id=11993).
- Couper JW, Bloch S, Love A, et al. The psychosocial impact of prostate cancer on patients and their partners. *Med J Aust* 2006;185:428-32.
- Coyne JC, Lepore SJ, Palmer SC. Efficacy of psychosocial interventions in cancer care: Evidence is weaker than it first looks. *Ann Behav Med* 2006;32:104-10.
- Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983;249:751-7.
- De Sloover Koch Y, Ernst ME. Selective serotonin-reuptake inhibitors for the treatment of hot flashes. *Ann Pharmacother* 2004;38:1293-6.
- Endicott J. Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer* 1984;53:2243-9.
- Fallowfield L, Jenkins V. Current concepts of communication skills training in oncology. *Recent Results Cancer Res* 2006;168:105-12.
- Fawzy FI, Fawzy NW, Arndt LA, et al. Critical review of psychosocial interventions in cancer care. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:100-13.
- Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, et al. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: A double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21:1937-43.
- Gil F, Grassi L, Travado L, et al. Use of distress and depression thermometers to measure psychosocial morbidity among southern European cancer patients. *Support Care Cancer* 2005;13:600-6.
- Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M, et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1719-26.
- Grassi L, Rosti G. Psychiatric and psychosocial concomitants of abnormal illness behaviour in patients with cancer. *Psychother Psychosom* 1996;65:246-52.
- Grassi L, Uchitomi Y. Depression and depressive disorders in cancer patients. In: Johansen C, Grassi L, Costa A eds. *Online multilingual core-curriculum in psychosocial aspects of cancer care*. International Psycho-Oncology Society, IPOS, 2006 (available at: <http://www.ipos-society.org/professionals/meetings-ed/ed-online-lectures.htm>, accessed August 28, 2008).
- Grassi L, Biancosino B, Marmai L, et al. Effect of reboxetine on major depressive disorder in breast cancer patients: An open-label study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:515-20.