

Основные принципы проведения АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Распространенность депрессии в настоящее время приводит к тому, что врачам общей медицинской практики и неврологам часто приходится не только диагностировать депрессивные состояния у пациентов, но и лечить их. Около 50% людей, обращающихся за медицинской помощью в территориальные поликлиники, имеют те или иные признаки депрессивных расстройств.

Депрессия у соматических больных, по данным, полученным при обследовании контингента многопрофильной больницы, достоверно чаще приводит к инвалидизации, чем отдельно взятое соматическое заболевание, и даже повышает риск летального исхода [4, 5]. Поэтому настоящая публикация прежде всего адресована врачам, которым приходится наблюдать и лечить пациентов с различной соматической и неврологической патологией, избегающих обращаться к психиатрам.

Депрессия — это аффективный (эмоциональный) синдром, при котором патологическое состояние проявляется в форме стойкого снижения настроения и нарушения всех сфер жизнедеятельности человека: эмоциональной, интеллектуальной, волевой и телесной [2].

Диагностика депрессивных состояний для врачей общей практики, неврологов сложна по ряду причин. Депрессия, с которой сталкивается врач в повседневной практике, чаще протекает в скрытой, атипичной форме, маскируясь разнообразными психовегетативными, клиническими и соматическими проявлениями [1, 5], и может являться проявлением ряда заболеваний ЦНС (сосудистые заболевания головного мозга, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и др.). Любое тяжело протекающее заболевание, которое приносит человеку страдания, ограничивает его возможности, заставляет отказываться от привычного образа жизни, может привести к развитию депрессивного состояния [1]. Это реактивное состояние в ответ на болезнь. Депрессия может быть и ответом на лекарственную терапию [3, 4, 6], т.к. достаточно большое количество медикаментозных средств, влияя на нейромедиаторные процессы в ЦНС, приводят к развитию депрессивных состояний.

■ Депрессия косвенно повышает риск летального исхода соматического заболевания.

В последнее время важную роль в развитии именно соматизированного варианта депрессии отводят такой личностной черте, как алекситимия — неумение больного идентифицировать и описывать свои ощущения, эмоции, неспособность к дифференциации чувств и телесных ощущений; скудность воображения [3, 4]. Наличие алекситимии весьма затрудняет общение с больным и делает сложным даже выявление типичной депрессии.

Большой процент людей, страдающих соматизированной депрессией, — это люди пожилого возраста. Для них характерны свои особенности, которые нужно учитывать при проведении антидепрессивной терапии [8]:

- значительное колебание симптоматики;
- маскированная депрессия, проявляющаяся соматическими жалобами;
- снижение распространенности большой депрессии в старших возрастных группах;
- неполное соответствие критериям большого депрессивного эпизода (отдельные симптомы депрессии);
- проявления деменции могут затруднять диагностику депрессии;
- тесная взаимосвязь между соматическими заболеваниями и развитием депрессии.

Диагностика депрессии и определение основных ее клинических вариантов — это темы отдельных публикаций и монографий, поэтому ниже мы будем обсуждать только принципы медикаментозной коррекции депрессивных расстройств, которая является основным современным методом лечения депрессии.

К антидепрессантам (табл. 1) относят средства, способные ликвидировать болезненно сниженное

■ До 50 % соматических больных страдают депрессией.

настроение и заторможенность психической деятельности. Основная задача любого антидепрессанта, с учетом современной концепции депрессии, заключается в устранении дефицита моноаминов, в основном, серотонина в ЦНС [3, 1]. Совершенствование подходов к лечению депрессии происходит в соответствии с развитием моноаминовых гипотез депрессивных состояний, связанных с дефицитом серотонина и норадреналина в синаптической щели.

При этом необходимо иметь в виду, что лечение больных с депрессией, особенно с тяжелыми формами и маскированной депрессией, — очень ответственная задача в связи с опасностью суицида и возможностью перехода острой депрессии в хроническую форму, поэтому в данных случаях лечение должно проводиться специалистом (психиатром).

При легких формах невротической, соматической депрессии больные могут лечиться у невролога и терапевта, но желательно после консультации психиатра.

Антидепрессанты, в зависимости от характера действия (седативного или активирующего), можно разделить еще на три группы [3]:

- антидепрессанты с выраженным седативным эффектом;
- сбалансированного действия;
- с выраженным стимулирующим действием.

Наличие стимулирующего или седативного действия является важным в характеристике препаратов.

Наиболее значительный стимулирующий эффект у ингибиторов МАО (ниаламид, фепросидин, моклобемид, бефол и др.), а также у дезипрамина, имипрамина, индопана, иприндола, метралиндола (инказан), номифензина, флуоксетина, менее выражен у виллоксазина (вивалан), нортриптилина, цефедрина.

К антидепрессантам с седативным действием относятся амитриптилин, дибензепин* (новерил), доксепин (синекван), досулепин (протиаден), опипрамол (инсидон), тразодон, тримипрамин, флуацизин (фторацизин). Легким седативным действием обладают гиперицин (деприм) и миансерин (леривон). Препараты с седативным эффектом оказывают нормализующее действие на нарушения сна.

К препаратам со сбалансированным действием (оказывающим равномерное влияние на различные составляющие депрессии) относятся виллоксазин (эмовит), кломипрамин (анафранил), мапротилин (лудиомил), пароксетин (паксил), пирлиндол (пиразидол), сертралин (золофт), тетриндол, тианептин (коаксил), флувоксамин (феварин), циталопрам (ципрамил), ципралекс.

Многим антидепрессантам присущи дополнительные клинические эффекты, которые при отсутствии противопоказаний можно использовать для лечения различных патологических состояний в клинике. К ним относят анксиолитический (противотревожный) и вегетостабилизирующий эффекты, которыми обладают амитриптилин, гиперицин (деприм), доксепин (синекван), досулепин (протиаден), мапротилин (лудиомил), миансерин (леривон), сертралин (золофт), тианептин (коаксил), тразодон, циталопрам (ципрамил), ципралекс.

Антифобическое действие оказывают номифензин (линамифен) и флуоксетин (прозак). Миорелаксирующим эффектом обладает тразодон. Противорвотное действие оказывает опипрамол (инсидон). Антигистаминное — кломипрамин (анафранил), мапротилин (лудиомил), опипрамол (инсидон).

Кроме того, многие трициклические антидепрессанты (ТЦА) и ингибиторы МАО обладают анальгезирующим эффектом, проявляющимся уже

■ **Лечение тяжелых форм депрессии должно проводиться только психиатром.**

Таблица 1. Препараты, обладающие антидепрессивной активностью

Основные классы антидепрессантов	Другие препараты с антидепрессивной активностью
Ингибиторы МАО необратимого и обратимого действия	гиперицин (негрустин, гелариум гиперикум, деприм)
Трициклические антидепрессанты (ТЦА)	когитум
Антидепрессанты тетрациклической структуры	тировит антистресс и др.
Допамиnergические антидепрессанты	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)	
Антидепрессанты с недостаточно известным механизмом действия	

в первые дни приема препарата. Ингибиторы МАО оказывают также гипотензивное действие, причем у некоторых препаратов оно используется как основное.

Необходимо отметить, что, несмотря на многообразие представленных на рынке антидепрессантов, в настоящее время значительно возрастает и должна расти частота использования селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) при лечении депрессий у соматических больных. Это происходит потому, что этот класс антидепрессантов обладает меньшим числом неблагоприятных, а иногда и опасных побочных эффектов, присущих ТЦА, среди которых — задержка мочеиспускания, запоры, спутанность сознания, а также кардиотоксичность, ортостатическая гипотензия, потенциальная летальность при передозировке [3, 1, 5].

Для лиц пожилого возраста и больных с сопутствующими соматическими заболеваниями идеальный антидепрессант, при достаточной эффективности, должен обладать минимальным числом побочных эффектов, безопасным профилем взаимодействия с другими медикаментозными средствами и приниматься 1 раз в день.

Некоторые авторы считают даже целесообразным профилактическое назначение антидепрессантов из группы СИОЗС для предотвращения развития депрессии после инсульта, особенно больным с депрессивными расстройствами в анамнезе [9].

Применение СИОЗС не вызывает осложнений, связанных с уменьшением агрегации тромбоцитов (геморрагическое пропитывание очагов инфаркта головного мозга, развитие геморрагических инсультов) и не влияет на возможность возникновения повторных ишемических очагов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

В результате проведения многочисленных исследований была доказана высокая клиническая эффективность применения антидепрессантов, особенно из группы СИОЗС, для ряда патологических состояний [7]:

- булимии,
- обсессивно-компульсивных расстройств,
- хронического болевого синдрома,
- дефицита внимания с гиперактивностью,

- панических расстройств,
- алкоголизма,
- предменструального напряжения.

При хронических болевых синдромах у больных с невралгиями, невритами, артритами и др. применяются ТЦА и препараты из группы СИОЗС (доксепин, амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, ципрамил, пароксетин и др.) в сочетании с анальгетиками. Эти препараты применяются также в качестве дополнительных средств (коанальгетиков) при лечении болей, вызванных злокачественными опухолями, по разработанной ВОЗ ступенчатой схеме. Это позволяет повысить порог болевой чувствительности и добиться лучшего обезболивающего действия при той же дозе анальгетиков.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА НАЗНАЧЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

При назначении антидепрессанта необходимо учитывать, что основной клинический эффект при приеме большинства препаратов развивается постепенно, начиная с 3—7-го дня, и достигает достаточной выраженности к концу 2—3-й недели, а иногда и позже. Поэтому одна из непростых задач врача — убедить пациента в необходимости длительного регулярного приема антидепрессанта.

Лечение начинают со средней терапевтической суточной дозы, в дальнейшем при необходимости увеличивая ее через 7—10 дней до появления терапевтического или побочного эффекта. При хронических формах депрессий, затяжных, длящихся годами дистимиях и невротических депрессиях терапевтические дозы ТЦА и ингибиторов МАО подбираются индивидуально.

Применение нового поколения антидепрессантов (СИОЗС) не требует такого подбора доз. Их средняя терапевтическая доза является, как правило, для всех больных оптимальной.

■ Клинический эффект препаратов проявляется только к концу 2–4 нед.

■ Необходимо иметь в виду, что лечение больных с депрессией, особенно с тяжелыми формами и маскированной депрессией, — очень ответственная задача в связи с опасностью суицида и возможностью перехода острой депрессии в хроническую форму, поэтому в данных случаях лечение должно проводиться специалистом (психиатром). При легких формах невротической, соматической депрессии больные могут лечиться у невролога и терапевта, но желательно после консультации психиатра.

Курс лечения должен составлять не менее 4–6 нед., т. к. антидепрессивное действие большинства препаратов проявляется в полной мере к концу 2–4-й нед. В дальнейшем, при достаточном терапевтическом эффекте, постепенно уменьшают дозу до поддерживающей, которая обычно составляет 1/4–1/2 терапевтической. Общая длительность курса должна составлять 2–6 мес., а иногда и дольше. Как правило, требуется длительное поддерживающее амбулаторное лечение депрессий для профилактики рецидива.

У пожилых больных для получения терапевтического эффекта обычно достаточно половины средней терапевтической дозы, поэтому начальные дозы у них должны быть минимальными, с постепенным последующим их повышением.

Выбор препарата всегда определяется характером и степенью тяжести депрессивного синдрома. Острые тяжелые депрессии требуют лечения в специализированных клиниках, применения больших, насыщающих доз антидепрессантов с сильным тимоаналептическим (антидепрессивным) действием. После получения терапевтического эффекта дозы препаратов постепенно снижают до поддерживающих.

Все антидепрессанты со стимулирующим действием назначаются в первой половине дня, т. е. до 15 ч, в 2–3 приема. Препараты с седативным действием назначаются в 3 приема, причем большая часть суточной дозы приходится на вторую половину дня. Многие современные антидепрессанты из группы СИОЗС рекомендуется принимать 1 раз в день.

При применении препаратов из группы ингибиторов МАО необходимо соблюдение специальной диеты: запрещается употребление сыра, копченостей, бобовых, бананов, пива, вина, молочнокислых продуктов, рыбы. Их нельзя применять в сочетании со многими другими, особенно адреномиметическими, препаратами.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Побочные эффекты при применении средних терапевтических доз современных антидепрессантов в общей медицинской практике встречаются редко. Чаще это нежелательные эффекты, обусловленные фармакодинамическими особенностями действия препаратов.

Явления гиперстимуляции (раздражительность, «взбудораженность», истощаемость, повышенная сексуальная активность, усиление тревоги, страха, бреда, галлюцинаций) развиваются при применении препаратов со стимулирующим действием.

Особенно быстро они возникают у пожилых, ослабленных больных.

Нарушения сна появляются при приеме антидепрессантов со стимулирующим действием во второй половине дня.

В связи с тем, что стимулирующий эффект появляется раньше антидепрессивного, побуждения нормализуются раньше, чем проходит депрессия, возникает диссоциация между увеличением активности больного и наличием у него тоски, сниженного настроения, что бывает опасно в плане реализации суицидальных тенденций. По некоторым данным, особенно опасны в этом отношении препараты из группы избирательных ингибиторов нейронального захвата серотонина, в частности флуоксетин. В начале применения они могут вызвать специфический синдром возбуждения с повышенной суицидальной опасностью.

В настоящее время в США смерть от отравления антидепрессантами — ведущая причина среди смертей от отравления лекарствами. Поэтому, выписывая антидепрессанты пациентам, потенциально склонным к суицидальным действиям, необходимо ограничить количество препарата. Способом поддержания равновесия между активностью побуждений и депрессивным настроением является одновременное назначение транквилизаторов бензодиазепинового ряда. Дозы всех препаратов должны подбираться индивидуально.

При применении препаратов с седативным действием может появиться сонливость, чувство общей слабости.

Весьма нежелательным последствием применения антидепрессантов у больных с маниакально-депрессивным психозом может быть инверсия — переход из депрессии в маниакальную фазу (особенно в этом отношении опасно применение пароксетина).

При острых депрессиях лечение малыми дозами антидепрессантов может перевести заболевание в хроническую форму. Поэтому принято в острых случаях начинать лечение с больших насыщающих доз, затем — после получения терапевтического эффекта — снижать их до поддерживающих.

Кардиотоксическое действие, гипертонические кризы могут развиваться при приеме ингибиторов МАО в результате взаимодействия с тираминсодержащими продуктами питания (сыр, пиво, вино, рыба и др.).

Нарушения сердечно-сосудистой системы при приеме антидепрессантов проявляются также развитием ортостатической артериальной гипотензии вплоть до коллапса. Холинолитическое действие (сухость во рту, тахикардия, нарушение аккомодации, задержка мочи и пр.) наиболее выражено при приеме ТЦА. Некоторые антидепрессанты при длительном приеме (миансерин, имипрамин, иногда

■ **СИОЗС не снижают агрегацию тромбоцитов и могут использоваться у больных после инсульта.**

доксепин, дезипрамин, кломипрамин, опипрамол, пароксетин) могут вызывать изменения крови (лейкоцитоз, лейкопения, реже агранулоцитоз). Лечение этими препаратами требует систематического контроля за формулой крови.

Во время длительного лечения необходимо каждые 2 недели проводить повторный клинический анализ крови, особенно если у больного во время приема препарата развилась острая инфекция (ОРЗ, ангина и др.). Больной должен быть предупрежден о необходимости в этом случае обратиться к врачу и сделать дополнительный анализ крови.

Иммуноаллергические заболевания с лихорадкой, общим тяжелым состоянием, миалгиями, артралгиями, гепатитом, лимфаденитом, кожными реакциями, изменением крови и васкулитами описаны при лечении флуоксетином.

Относительно часто при приеме ТЦА наблюдается прогрессирующее резкое увеличение массы тела.

Существует мнение, что наиболее частой причиной развития спонтанного эпилептического припадка является прием психотропных средств и прежде всего — антидепрессантов. Особенно часто вызывает судороги мапротилин.

Синдром отмены описан при резком прекращении лечения после длительной терапии большими дозами ТЦА. Он характеризуется развитием тревоги, беспокойства, потливости, рвоты, других вегетативных нарушений.

Ингибиторы МАО нельзя сочетать с другими антидепрессантами, поскольку существует опасность развития коллапса или внезапной гипертензии, гипертермии, судорог, не исключена возможность летального исхода. Аналогичные состояния могут развиваться и при сочетании ингибиторов МАО со многими другими препаратами.

РЕЗЮМЕ

В заключение хочется еще раз выделить основные правила, которыми должен руководствоваться врач при назначении антидепрессантов, особенно если лечение происходит в амбулаторных условиях при отсутствии динамического наблюдения психиатром [5]:

1. Всегда необходим индивидуальный подбор дозы антидепрессанта с учетом степени и характера патологического синдрома, пола и возраста пациента, веса тела, сопутствующих заболеваний. Доза должна быть не только индивидуально подобрана, но и достаточна.

2. Необходимо учитывать наличие у антидепрессанта дополнительного эффекта: анксиолитического, седативного, гипнотического, антипанического, стимулирующего и т.д.

3. При назначении лечения не забывать о том, что клинический эффект антидепрессантов отсрочен до конца первых 2—3 нед. терапии. Поэтому, чтобы оценить клиническую эффективность препарата у пациента, необходимо, по крайней мере, 2-недельный курс лечения.

4. Врач обязан учитывать все возможные побочные действия препарата и предупреждать о них пациента, как и о соблюдении определенных ограничивающих правил (вождение автомобиля, прием алкоголя и др.).

5. Нельзя забывать о возможном синдроме отмены препарата, который чаще развивается при назначении трициклических антидепрессантов, ингибиторов МАО. Предотвратить нежелательные симптомы можно только путем постепенного снижения дозы препарата. Для антидепрессантов из группы СИОЗС синдром отмены не характерен, т. к. это пролонгированные препараты с длительным периодом полувыведения из организма.



■ Многие антидепрессанты повышают судорожную готовность.

ЛИТЕРАТУРА

- Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). — М.: МИА, 2002. — С. 160.
- Морозов Г.В. Основные синдромы психических расстройств. Руководство по психиатрии. — М.: Медицина, 1988. — Т.1, гл.5. — С. 85—180.
- Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб., 1995. — С. 565.
- Смулевич А.Б., Козырев В.Н., Сыркин А.Л. Депрессии у соматических больных. — М., 1997. — С. 108.
- Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. — М., 2000. — С. 160.
- Adams R.D., Victor M., Ropper A.H. Principles of neurology. Sixth edition. — 1997; 24—27, 57: 495—573, 1520—1543.
- Fuller R.W. Serotonin uptake inhibitor/ Progress in Drug Research. — 1995; 45: 167—204.
- Muller-Spahn F., Hock C. Clinical presentation of depression in elderly. Gerontology. — 1994; 40; 1: 10—14.
- Narushima K., Kosier J.T., Robinson R.G. Preventing poststroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up. //J. Nerv Ment Dis. — 2002;05; 190; 5: 296—303.