

АНТИДЕПРЕССАНТЫ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Антидепрессанты используются не только в психиатрической практике, но и в практике неврологов и терапевтов. Неврологи назначают антидепрессанты для лечения депрессивных состояний у неврологических больных, хронических болевых синдромов и невропатической боли, панических атак, нарушений пищевого поведения, синдрома предменструального напряжения, превентивной терапии мигрени. Наиболее трудной задачей для невролога является выявление депрессивных расстройств, которые часто сопровождают неврологические заболевания. Сложности диагностики зависят от преобладания в неврологической и соматической практике атипичных, маскированных депрессий, легких или умеренных по степени тяжести или хронических субклинических ее вариантов, которые объективно трудно распознать [1, 3, 4].

Больные, обращающиеся к неврологу, обычно не жалуются на типичные симптомы депрессии, прежде всего их беспокоит:

- постоянное чувство усталости;
- общая слабость;
- сниженная работоспособность;
- повышенная раздражительность;
- внутреннее напряжение и тревога;
- вегетативные проявления (сердцебиение, одышка, тошнота, сухость во рту, несистемное головокружение);
- постоянные болевые ощущения в различных частях тела: голове, спине, груди, животе или во всем теле;
- нарушения сна;
- расстройства аппетита и веса тела;
- снижение полового влечения;
- расстройства менструального цикла.

Распознать депрессию возможно, лишь будучи хорошо информированным о клинических проявлениях депрессии и нацеленным на ее диагностику. Можно выделить целый ряд клинических проявлений, которые должны насторожить врача и заставить его подумать о депрессии. Прежде всего, это многочисленность, противоречивость, изменчивость жалоб, которые не соответствуют конкретному неврологическому или соматическому заболеванию, и несоответствие жалоб, которые предъявляет больной, объективным данным, полученным при осмотре или при помощи дополнительных методов обследования. Следует обращать внимание на специфику нарушений сна. Как правило, для типичной депрессии характерны ранние утренние пробуждения на два-три часа раньше обычного с чувством разбитости, плохого настроения, тоски, невыспанности. Однако при атипичной депрессии чаще встречаются трудности засыпания, беспокойный, поверхностный сон или гиперсомния. При типичной депрессии наблюдается снижение аппетита, существенное уменьшение количества ежедневно принимаемой пищи и

связанное с этим значительное и быстрое снижение массы тела. При атипичной депрессии может выявляться, наоборот, повышенный аппетит с пристрастием к высокоуглеводной пище и повышение массы тела. Суточное распределение проявлений болезни с пиком плохого самочувствия в утренние часы и некоторое его улучшение к вечеру – достаточно характерная черта типичной депрессии. При атипичной депрессии, особенно в сочетании с тревогой, плохое настроение наряду с чувством усталости, разбитости, потери сил и энергии может нарастать в вечерние часы. К настораживающим симптомам можно отнести еще две характерные особенности: постоянное чувство усталости, которое не следует за какой-либо деятельностью, а предшествует умственной или физической нагрузке, и настойчивое и постоянное обращение за медицинской помощью, несмотря на полное отсутствие результатов лечения.

Существенное значение имеют особенности анамнеза, которые могут заставить врача заподозрить депрессию у пациента: сведения о депрессии у родственников больного, особенно первой степени родства; наличие в анамнезе у пациента эпизодов плохого самочувствия со сходными симптомами, особенно сезонные обострения в осенне-зимний период; депрессивные эпизоды, суицидальные попытки, прием психотропных средств в анамнезе самого пациента.

Виды депрессий у неврологических больных весьма многообразны. Депрессия может развиваться у больных с текущим органическим неврологическим заболеванием ЦНС. По данным разных авторов, депрессия диагностируется при синдроме паркинсонизма от 30 до 90 % случаев [1, 11]. При болезни Паркинсона депрессия наблюдается почти у половины больных. Более того, болезнь Паркинсона в 12 % случаев может дебютировать с депрессивной симптоматикой, которая опережает двигательные проявления болезни, что существенно затрудняет диагностику [1].

Постинсультная депрессия, по данным Robinson et al. (1987), Morris et al. (1990), House et al (1991), развивается у 20-50 % пациентов в первый год после развития инсульта. Выраженность постинсультной депрессии зависит от многих причин: локализации инсульта, степени неврологического дефекта, возраста больного, стадии и срока инсульта [11]. Статистические данные колеблются в зависимости от подтипа депрессии. Так, по данным Chemerinski, Robinson (2000), большая депрессия встречается у постинсультных больных с частотой от 0 до 25 %, а малая депрессия – с частотой от 10 до 30 % [11]. Наибольшая частота депрессий встречается у больных в поздний восстановительный период инсульта.

Депрессивные расстройства могут развиваться одновременно с симптомами прогрессирующей деменции. Причем депрессия наблюдается чаще при сосудистой деменции, чем при болезни Альцгеймера. Статистические данные весьма противоречивы: так, по данным McPherson S, Cummings J. (1997), депрессия при сосудистой деменции наблюдается в широчайшем диапазоне от 0 до 71 %, составляя в среднем 30 % [11]. Дифференциальная диагностика деменции и депрессии весьма сложна, так как ряд симптомов у этих двух состояний идентичен. Именно, в связи с этим широко используется термин псевдодеменция, которым обозначают снижение когнитивных функций, характерное для депрессии.

Депрессия может формироваться и в связи с поражением мозга гипоксического, аутоиммунного, метаболического, интоксикационного характера, при патологическом

изменении гормонального статуса, что наблюдается при целом ряде соматических и эндокринных заболеваний: поражении почек и печени, сердечно-сосудистой и легочно-сердечной недостаточности, гиперпаратиреозе, гипотиреозе, сахарном диабете, патологически протекающем климаксе, синдроме предменструального напряжения, первичном гиперкортицизме, болезни Аддисона, авитаминозах (особенно В12 дефицитной анемии), заболеваниях желудочно-кишечного тракта (язвенной болезни, гастритах, энтероколитах, гепатитах, циррозах), онкологических заболеваниях, системной красной волчанке, ревматоидном полиартрите.

Другим вариантом депрессии является реактивная или психогенная депрессия как следствие воздействия психотравмирующей ситуации или как ответ на острый эмоциональный стресс. Один из вариантов развития депрессии – это реактивное состояние в ответ на болезнь.

Связи депрессии и органического неврологического заболевания можно представить следующим образом [11]:

- депрессия как естественный «психологический ответ» на множественный неврологический дефект, возникший в результате заболевания ЦНС (инсульт, рассеянный склероз и т. д.);
- депрессия как прямое следствие локального поражения мозга;
- психогенная или эндогенная депрессия, которая существовала еще до развития неврологического заболевания и лишь усугубилась при присоединении неврологической патологии.

Для диагностики депрессии необходимо использовать принятые диагностические критерии (МКБ-10).

К основным проявлениям депрессии относятся:

- пониженное или печальное настроение, наблюдающееся ежедневно;
- снижение интересов или утрата чувства удовольствия;
- снижение энергии и повышенная утомляемость.

К дополнительным проявлениям депрессии относятся:

- снижение способности к концентрации внимания;
- заниженная самооценка и отсутствие уверенности в себе;
- идеи вины и самоуничужения;
- мрачное пессимистическое видение будущего;
- суицидальные мысли или действия;
- нарушения сна;

- нарушения аппетита.

Важным диагностическим критерием является обязательное присутствие основных депрессивных проявлений практически ежедневно, большую часть дня и не менее двух недель.

При легком депрессивном эпизоде (субдепрессии) основные проявления депрессии выражены слабо и неотчетливо. Достаточно присутствие двух из трех основных симптомов и двух дополнительных. В клинической картине может доминировать один моносимптом – повышенная утомляемость, снижение энергии, нарушения сна или аппетита. Депрессивные проявления могут быть замаскированы тревожными, болевыми, вегетативными жалобами. Никакого снижения социального или профессионального функционирования не наблюдается.

При депрессии средней тяжести должны присутствовать два основных и три или четыре дополнительных симптома. Они выражены умеренно, при этом определяются некоторые затруднения в социальном и профессиональном функционировании.

При тяжелой депрессии все три основных депрессивных симптома отчетливо и ярко выражены. Широко представлены (более четырех) дополнительные депрессивные симптомы. Выявляются суицидальные тенденции. Наблюдаются выраженные нарушения социального функционирования и неспособность к профессиональной деятельности. Тяжелую депрессию лечат только психиатры! Если депрессивное расстройство длится более двух лет, диагностируют хроническую депрессию или дистимию.

В неврологической практике часто наблюдаются атипично протекающие, соматизированные (маскированные, скрытые, вегетативные) депрессии. При такой депрессии больной может не предъявлять собственно депрессивные жалобы, а постоянно испытывать стойкие соматические симптомы, чаще других – постоянное чувство усталости и хроническую боль или многочисленные вегетативные ощущения. Следует подчеркнуть частую встречаемость при маскированной депрессии ипохондрических, астенических и тревожных расстройств, которые нередко выходят на первый план, затмевая собственно депрессивные симптомы. Особенно специфично сочетание тревоги и депрессии при хронических болевых синдромах и при панических атаках [1, 3].

Хронические болевые синдромы и депрессия сочетаются весьма часто, в 50-60 % случаев. По данным Смулевича А.Б., стойкие идиопатические алгии являются одной из наиболее распространенных в общей медицинской практике «маской» депрессии [4]. Хронический болевой синдром может иметь различную локализацию. Нередко у больных формируется особое «болевое поведение», при котором они щадят большую часть тела: избегают физических нагрузок, осторожно двигают головой, соблюдают строгую диету, постоянно растирают болевую точку и т. д. При маскированных депрессиях жалобы на боли хронического характера сочетаются с жалобами на другие неприятные, плохо описываемые и нередко плохо локализуемые ощущения во всем теле, на нарушения сна, аппетита, полового влечения, повышенную утомляемость, недомогание, учащенное сердцебиение, запоры, диспепсии. Наиболее часто депрессия лежит в основе формирования ежедневных хронических головных болей, куда входят хроническая мигрень и хронические головные боли напряжения. В этих случаях именно присоединившаяся депрессия играет решающую роль в трансформации мигрени и

эпизодической головной боли напряжения в хронические формы, при которых головная боль возникает с частотой от 15 раз в месяц до ежедневной. Среди всех хронических болевых синдромов лидером по представленности депрессии является фибромиалгия [1]. Следует подчеркнуть, что при любом происхождении хронического болевого синдрома он почти неизбежно сосуществует с той или иной степенью депрессивных расстройств. Депрессия может быть реакцией на выраженный, длительно существующий болевой синдром, присоединяясь к нему, она всегда усугубляет, видоизменяет и хронифицирует болевой синдром. С другой стороны, болевой синдром может быть «маской» депрессии, т. е. являться одним из клинических проявлений соматизированной депрессии. Таким образом, депрессия может быть как первичной, так и вторичной по отношению к болевому синдрому. «Родственность» боли и депрессии имеет и нейротрансмиттерную основу, в основном это недостаточность моноаминов и ГАМК, повышенная активность глутамата, нарушение взаимовлияния глутаматергических и моноаминергических систем, нарушение метаболизма Р-субстанции и нейрокининов, что характерно для обоих патологических состояний [2, 5, 6, 10].

Последствия длительно существующих нелеченых депрессивных состояний весьма велики. Это прежде всего: значительное снижение качества жизни пациента, ухудшение течения любых органических неврологических и соматических заболеваний, замедление выздоровления и восстановления неврологических функций, хронификация депрессивного состояния и возрастание риска суицида. Последнее время методами нейровизуализации и нейроморфологии получены доказательные данные о том, что длительно существующая депрессия приводит к органическим изменениям в головном мозге (данные ПЭТ, КТ, МРТ, патоморфологические изменения) [6, 11].

Патогенез депрессивных состояний достаточно сложен, и его изучение продолжается и по сей день [1-5, 7, 10, 11]. Основными являются «классическая» моноаминовая теория депрессий и «рецепторная» модификация моноаминовой гипотезы, согласно которым в основе депрессии лежат функциональные нарушения синтеза и обмена моноаминов: в основном серотонина и норадреналина в синаптической щели, а также увеличение числа и повышенная чувствительность постсинаптических моноаминергических рецепторов. Активно обсуждается генная теория депрессии, которая предполагает, что в происхождении заболевания значительную роль играют изменения работы критически важных генов, от которых зависит нейрорегуляторная деятельность нейротрофических факторов и соответственно нормальное функционирование нейронов. Деятельность этих генов в свою очередь регулируется через воздействие моноаминов на рецепторы постсинаптической мембраны через сложный каскад химических процессов внутри клетки [2, 5, 6]. Для обсуждения патогенеза депрессии в последнее время широко привлекают понятие нейрональной пластичности, нарушения которой при этом заболевании связывают со стресс-индуцированной гиперреактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и соответственно гиперактивностью кортикотропин-релизинг фактора, АКТГ и кортизола. Это приводит к снижению активности мозгового нейротрофического фактора, нарушению метаболизма фосфолипидов и Р-субстанции, нарушению активности NMDA-рецепторов с усилением токсического влияния глутамата на нейроны [2, 5, 6, 10].

В лечении депрессий основное место занимают антидепрессанты, восстанавливающие уровень моноаминов в синаптической щели и нормализующие состояние постсинаптических рецепторов. В последнее время получены данные о положительном

влиянии антидепрессантов на процессы нейрональной пластичности через снижение стресс-индуцированной гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, повышения уровня мозгового нейротрофического фактора. Антидепрессанты действуют и как антагонисты NMDA-рецепторов, способствуя снижению токсического влияния глутамата на нейроны и восстанавливая баланс между глутаматэргическими и моноаминэргическими системами [6]. Также имеются данные о снижении уровня Р субстанции в ЦНС под влиянием антидепрессантов [10]. Приведенные данные об улучшении нейропластичности под влиянием антидепрессантов весьма значимы для невролога, так как помогают осознать, насколько существенно использование антидепрессантов при лечении депрессии у больных с органической неврологической патологией.

При выборе антидепрессанта для невролога приоритетна хорошая переносимость препарата. В связи с этим, несмотря на то что трициклические антидепрессанты (ТЦА) не потеряли своей актуальности и широко используются в психиатрии, их применение в неврологической и соматической практике должно быть ограничено [4]. Это связано с тем, что ТЦА блокируют и альфа-адренергические, и холинергические (мускариновые) и H-1 гистаминовые рецепторы, с чем и связаны в основном их многочисленные выраженные побочные явления (ортостатическая гипотензия, головокружение, тахикардия, нарушение памяти и снижение других интеллектуально-мнестических функций, диплопия, сухость во рту, запоры, задержка мочи, седация, увеличение веса тела, усиление аппетита) [3]. ТЦА обладают кардиотоксичностью и выраженными лекарственными взаимодействиями. Следует учитывать и их поведенческую токсичность – замедление психомоторных функций и нарушение когнитивных процессов, которые нарушают повседневную жизнь пациента. В связи с этим желательно выбирать современные антидепрессанты, обладающие наименьшими побочными эффектами: селективные серотонинергические антидепрессанты (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Именно эти препараты наилучшим образом зарекомендовали себя в неврологической практике.

Основные представители СИОЗС – флуоксетин (Прозак, Флувал), сертралин (Золофт, Асентра), пароксетин (Паксил), флувоксамин (Феварин), циталопрам (Ципраamil), эсциталопрам (Ципралекс). По антидепрессивной активности в лечении легких, умеренных, соматизированных депрессий и дистимии эти препараты не уступают ТЦА. При этом у них отсутствуют побочные эффекты, свойственные ТЦА, а собственные побочные эффекты редки и обычно не требуют отмены препарата. В связи с этим они широко используются в амбулаторной практике. СИОЗС обладают широким спектром клинического действия с выраженным антидепрессивным, антиагрессивным, антипаническим, противотревожным, анальгетическим действием [3, 4, 7]. Они хорошо нормализуют сон.

Ниже перечислены заболевания, при которых СИОЗС оказывают хороший терапевтический эффект:

- депрессия, в т. ч. при текущем неврологическом заболевании (постинсультная депрессия, депрессия при рассеянном склерозе);
- обсессивно-компульсивные расстройства;
- агрессия;
- хронические болевые синдромы;

- дефицит внимания с гиперактивностью;
- панические расстройства;
- алкоголизм;
- синдром предменструального напряжения;
- климактерические депрессии;
- сезонные аффективные расстройства [3, 4, 7].

В неврологических и соматических стационарах у больных с сопутствующей неврологической и соматической патологией, особенно пожилого возраста, следует отдавать предпочтение препаратам группы СИОЗС, которые легче переносятся, не токсичны, не нарушают внимание, память и мыслительные процессы, не ухудшают функционирования внутренних органов и наименее безопасны для пациентов с соматической патологией сердечно-сосудистой системы, заболеваниями легких, почек, желудочно-кишечного тракта, хорошо сочетаются с препаратами, применяемыми в неврологии и терапии, не повышают веса тела. Их также активно используют для лечения хронических болевых синдромов и для превентивного лечения мигрени, актуальность лечения которой в неврологической практике очень велика, поэтому остановимся на этом подробнее.

Распространенность мигрени в популяции достигает 10-15 %. Чаще ею страдают женщины. Пик распространенности приходится на зрелый возраст 35-40 лет. Чаще в клинической практике встречается простая мигрень без ауры, которая составляет от 60 до 70 % всех случаев заболевания. Мигрень значительно нарушает повседневную жизнь пациента: у 51 % больных снижаются профессиональные возможности, у 67 % – возможности исполнения домашних обязанностей, 53 % пациентов во время приступов требуется постельный режим из-за тяжести состояния, 34 % пациентов сообщают, что из-за приступов не могут планировать и контролировать свою жизнь, 66 % испытывают постоянный страх, что могут подвести коллег по работе, у 54 % больных из-за приступов ухудшаются отношения с родными. [8, 9]. Учитывая эти данные, считается, что нуждаются в профилактическом лечении мигрени 53 % пациентов, а получают это лечение только 10 % [9]. Показаниями к использованию профилактического лечения при мигрени являются: более двух приступов в месяц; выраженная интенсивность болевого синдрома и сопутствующей симптоматики; длительность как самого приступа, так и пред- и постприступного периодов; неэффективность средств для купирования самого приступа или необходимость постоянного увеличения их дозировок; противопоказания для применения препаратов, купирующих приступ; снижение качества жизни.

Основные цели профилактической терапии: уменьшение частоты, длительности и тяжести приступов; уменьшение количества препаратов, применяющихся для купирования приступа, что позволяет предотвращать лекарственно зависимые головные боли и хронификацию мигрени; уменьшение влияния приступов на повседневную жизнь; защита от потенциального прогрессирования заболевания и его грозных осложнений (мигренозный статус, мигренозный инсульт, хроническая мигрень). Антидепрессанты из группы СИОЗС хорошо себя зарекомендовали как средства превентивного лечения мигрени. Их следует назначать в достаточных дозах на срок не менее 3-4 месяцев.

Следует выделить еще одну группу препаратов, которые относятся к транквилизаторам, но обладают и антидепрессивными свойствами. С.Н. Мосолов относит их к классу переходных антидепрессантов [3]. Наиболее эффективный и широко известный препарат этой группы – альпразолам (Ксанакс, Хелекс). Препарат эффективен при легких тревожных депрессиях, смешанных тревожно-депрессивных расстройствах, генерализованных тревожных расстройствах, панических атаках, нарушениях сна. Альпразолам начинает действовать раньше, чем классические антидепрессанты. Собственно, тимоаналептические его свойства выражены слабо, но очень сильны анксиолитические и антифобические.

При выборе антидепрессанта необходимо учитывать их дополнительные клинические эффекты: противотревожный, антипанический, седативный, стимулирующий, анальгетический, вегетостабилизирующий, гипнотический. Для невролога очень важен анальгетический эффект антидепрессантов. Их эффективность в лечении хронических болевых синдромов достигает 75 %. Эффективность антидепрессантов тем выше, чем большую роль в хронической боли играет депрессия. Однако противоболевой эффект антидепрессантов реализуется не только через редукцию депрессивной симптоматики. Они способны потенцировать активность как экзогенных, так и эндогенных анальгетических веществ, в основном опиоидных пептидов, а также стимулировать серотонинергические и норадренергические антиноцицептивные системы. Получены данные о нормализации метаболизма Р-субстанции под влиянием антидепрессантов [10]. Анальгетический эффект антидепрессантов наступает быстрее, чем собственно антидепрессивное действие. Длительность лечения антидепрессантами должна быть достаточной. Основную лечебную дозу следует назначать на срок не менее 8 недель, поддерживающая терапия продолжается не менее полугода. В ряде случаев для предотвращения рецидива заболевания невролог назначает антидепрессанты на более длительный срок. При назначении курса лечения надо помнить, что клинический эффект антидепрессантов начинает проявляться к концу второй-третьей недели терапии. Необходим учет побочных действий препарата. Для избежания грозных осложнений врачу, не являющемуся психиатром, никогда не следует сочетать два антидепрессанта друг с другом из-за опасности потенцирования побочных эффектов.

При выборе антидепрессанта необходимо учитывать степень его токсичности и возможность летального исхода при случайной или преднамеренной (попытка суицида) передозировке препарата.

Таким образом, применение антидепрессантов помогает не только эффективно купировать депрессию, но и значительно улучшить течение органического неврологического заболевания, способствовать лучшему восстановлению функций, повысить качество жизни больного. Антидепрессанты назначаются неврологами для терапии легких и средних степеней депрессии, а также используются для лечения хронических болевых синдромов любой локализации, невропатической боли, профилактики мигренозных приступов, купирования симптомов патологически протекающего климакса, синдрома предменструального напряжения, панических атак. Еще раз следует подчеркнуть, что неврологам и терапевтам надо отдавать предпочтение антидепрессантам второго и третьего поколений (СИОЗС, СИОЗСН), которые легко переносятся, не токсичны, безопасны при передозировке, не обладают поведенческой токсичностью, имеют минимум лекарственных взаимодействий.

Литература

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике МИА. М., 2002. 155 с.
2. Дробижев М.Ю., Изнак А.Ф. Нейрональная пластичность – новая мишень в терапии депрессий. М., 2003. 24 с.
3. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов МИА. СПб, 1995. 565 с.
4. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях МИА. М., 2003. 424.
5. Bondy B. Pathophysiology of depression. in Dialogues in clinical neuroscience. 2002 . V. 4. № 1. P .7-20.
6. Dialogues in clinical neuroscience. Neuroplasticity Ed. J-P Macher, M-A Crocq.-2004. VI. 6. № 2. 250 p.
7. Fuller R.W. Serotonin uptake inhibitor...Progress in Drug Research 1995. № 45. P. 167-204.
8. Lipton R.B. at all Headache 2001. 41:638-645.
9. Lipton R.B. at all Headache 2002. 58:885-894.
10. Schwarz M.J., M.Ackenheil The role of substance P in depression. in Dialogues in clinical neuroscience.2002. V. 4. № 1. P. 21-29.
11. Vascular Disease and Affective Disorders Ed. By Ed. Chiu, D. Ames, C. Katona M.D.Ltd 2002, 276 .