

Депрессивные расстройства в неврологии

Мордвинцева Е.Р.
Кафедра Клинической неврологии и
алгологии ФПК и ППВ
2016г.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Психические расстройства:

- 5 из 10 причин инвалидности
- 12% глобального бремени болезни

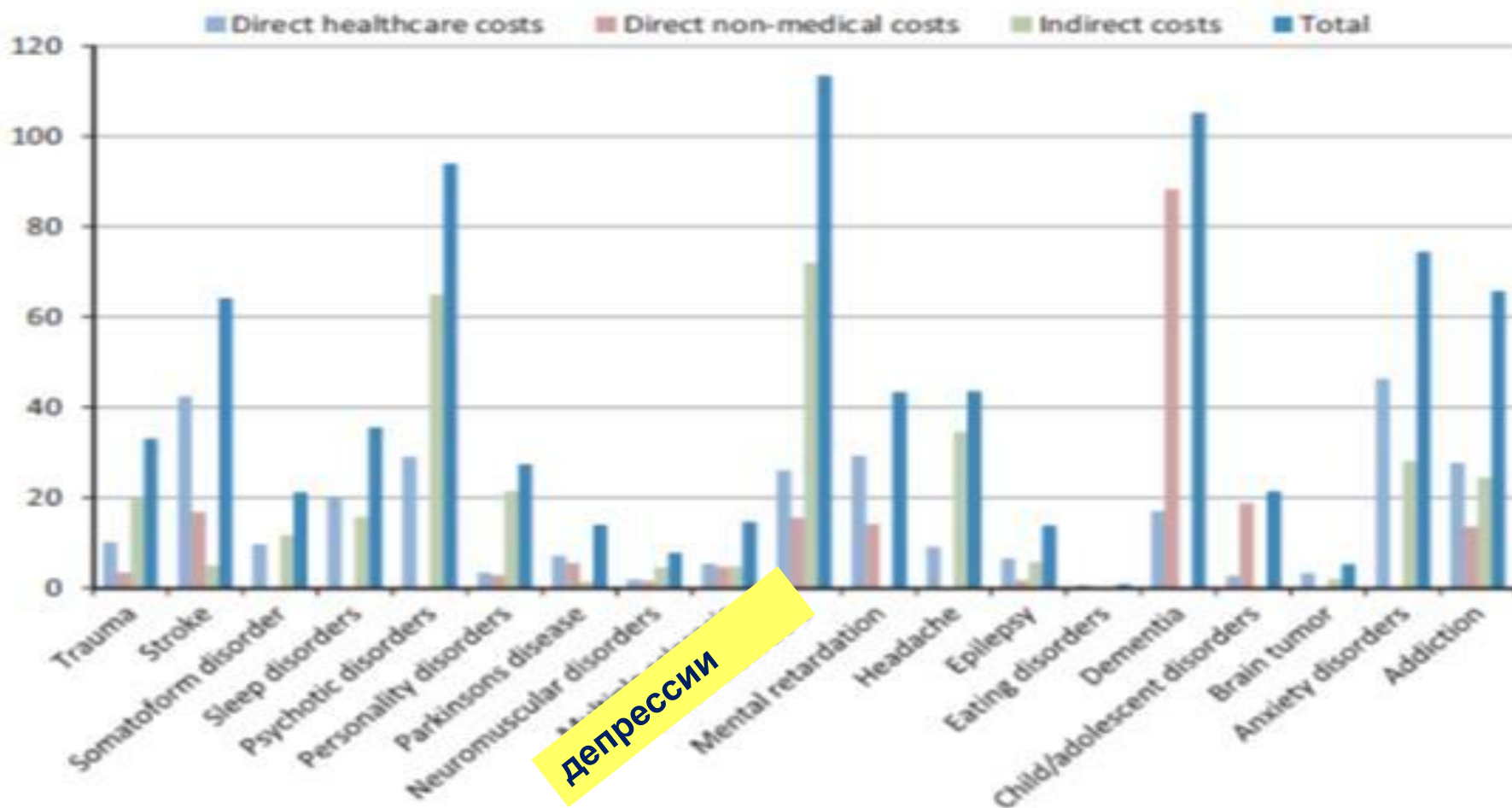
(ВОЗ 2001)

Психическое нездоровье - вторая по значимости причина потери трудоспособности к 2020 году



WHO World health report,
2001

Стоимость лечения заболеваний в Европе



Olesena J. et al. The economic cost of brain disorders in Europe // Eur. J. Neurol. – 2012. – Vol. 19, – P. 155–162.

Актуальность проблемы

- Распространённость депрессии в мире:
4-7%
- Риск заболеть депрессией в течение жизни
 - у мужчин 12,7%
 - у женщин 21,3%
- 15% больных депрессией совершают суицид
- Депрессия – одна из ведущих причин утраты трудоспособности

Мосолов С.Н., 2008г

Актуальность

- Повторные эпизоды развиваются у 60% пациентов
- 20% больных с депрессией ищут медицинской помощи
- Каждый третий случай распознается врачом
- Каждому четвертому – назначено лечение
- Терапия эффективна у 60-70% больных

МКБ -10

F30 - F39 РАССТРОЙСТВА НАСТРОЕНИЯ (АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА)

F 30 Маниакальный эпизод

F 31 Биполярное аффективное
расстройство

F 32 Депрессивный эпизод

F 33 Рекуррентное депрессивное
расстройство

F 34 Устойчивые расстройства настроения
[циклотимия, дистимия]

F 38 Другие расстройства настроения
[аффективные]

Определение

Депрессия – это психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной пессимистической оценкой себя, своего положения и своего будущего.

Диагностические критерии депрессивного эпизода

Основные

1. Пониженное или печальное настроение
2. Утрата интересов или чувства удовольствия
3. Снижение энергии и повышенная утомляемость

Дополнительные

1. Сниженная способность к сосредоточению внимания
2. Идеи виновности и самоуничужения
3. Снижение самооценки и неуверенность в себе
4. Мрачное видение будущего
5. Расстройства аппетита
6. Суицидальные мысли или действия
7. Нарушение сна

Тяжелый: 3 основных + 4 дополнительных

Средней тяжести: 2 основных + 3 дополнительных

Лёгкий: 2 основных + 2 дополнительных

Шкалы оценки депрессии

- Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Ham-D)
- Шкала Монтомери — Асберг для оценки депрессии (MADRS)
- Center for Epidemiology Studies-Depression (CES-D)
- Шкала Бека (Beck Depression Inventory)
- Шкала Цунга
- PHQ-9
- Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Депрессия в неврологической практике

- Частота депрессий у больных соматических и неврологических стационаров достигает 58%
S.L. Dubovsky 2003
- Депрессия является фактором риска соматических заболеваний, ухудшая их течение и прогноз
- Депрессия увеличивает продолжительность и стоимость лечения пациента
- Депрессия приводит к социальной дезадаптации
Kanner A.M., 2005

Основные жалобы пациентов на приеме невролога

- Боль (хронические болевые синдромы)
- Вегетативно-вестибулярные нарушения (головокружение, одышка, озноб, сердцебиение, парестезии)
- Нарушения сна (инсомния)
- Астения (слабость, утомляемость, нарушения памяти и внимания)
- Нейро-эндокринные нарушения (предменструальный синдром, патологический климакс, дисменорея, булимия, отеки)

Маскированные депрессии:

(скрытые, ларвированные,
алекситимические депрессии,
тимопатические эквиваленты)

- **Преобладают симптомы: вегетативные, соматические, алгические, нарушения сна, нарушения аппетита, тревожные расстройства, астенические расстройства, ипохондрические расстройства**
- **Пациенты не осознают депрессии**
- **Феномен «толстой» истории болезни**

«Маски» в форме нарушения биологического ритма:

- Бессонница
- Гиперсомния

«Маски» в форме болей:

- Цефалгии (хроническая мигрень, ХГБН)
- Кардиалгии
- Абдоминалгии
- Фибромиалгии
- Невралгии (тройничного нервов, межреберная невралгия, поясничный радикулит)
- Псевдоревматические артралгии

«Маски» в форме вегетативных, соматизированных расстройств

- Головокружение
- Синдром раздраженной толстой кишки
- Кардионевроз
- Синдром гипервентиляции
- Нейродермит, кожный зуд
- Анорексия, булимия
- Синдром предменструального напряжения
- Импотенция, нарушения менструального цикла

Какие диагнозы ставит невролог (данные приема 3781 первичных пациентов)



Ведущие причины головокружения (T.Brandt et al.2009)

Диагноз (n=4790)	Частота %
Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ)	18,3
Фобическое постуральное головокружение	15,9
Центральное вестибулярное головокружение	13,5
Вестибулярная мигрень	9,6
Вестибулярный нейронит	7,9
Болезнь Меньера	7,8
Двусторонняя вестибулопатия	3,6
Психогенное головокружение	3,6
Прочие заболевания	12,3

Невестибулярное головокружение

- **НЕ СВЯЗАНО С ПОРАЖЕНИЕМ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ**
- обморок или предобморочное состояние (липотимия)
- неустойчивость и нарушение походки при различных неврологических заболеваниях – мозжечковых, экстрапирамидных и проприоцептивных расстройствах
- эмоциональные нарушения: тревожные, тревожно-депрессивные, истерические (конверсионные) расстрой

«Dizziness» - несистемное, невестибулярное головокружение

Неустойчивость, «неуверенность», нечеткое зрение, липотимия, ощущение падения, «замешательство», опьянение, дурнота, атаксии, качания или пелена перед глазами или в голове, движения или шевеления в голове



Психогенное головокружение

- Постуральное фобическое
- Вестибулярная паника

Постуральное фобическое головокружение

- Головокружение и субъективное нарушение равновесия возникают **во время стояния и ходьбы**
- **Отсутствие объективных признаков нарушения равновесия**
- **Нестабильность флюктуирующая, часто в форме атак, длящихся несколько секунд или минут, иногда длительное время**
- Эти состояния возникают под воздействием **различных стимулов (мост, вождение машины, в пустой комнате) или социальных ситуаций (в магазинах, ресторанах, концертах) и проходят при отвлечении и приеме алкоголя**
- Пациенты стремятся к постоянному самоконтролю, страдают **навязчивостями, имеют умеренную депрессию**
- **Тревога и вегетативные симптомы часто, но не всегда сопровождают атаку, но могут быть выявлены при расспросе.**
- Состояние часто развивается после перенесенных вестибулярных расстройств, после значимого психосоциального стресса и на **фоне интрапсихического конфликта**

Природа депрессии при соматических заболеваниях

- органическое происхождение
- влияние социальных и личностных факторов
 - *изменение социального статуса*
 - *снижения физических и коммуникативных возможностей*
 - *представления об опасности и малой курбельности заболевания*
- особенности личности, предшествующие болезни

Факторы, повышающие вероятность депрессии у пациентов в общемедицинской сети

Пережитые
в течение года стрессы –
повышают вероятность в
3-4 раза



Факторы, повышающие вероятность депрессии у пациентов в общемедицинской сети

Женский пол -
в 2,2 раза чаще
(социальные и
семейные проблемы,
гендерные
особенности)



Факторы, повышающие вероятность депрессии у пациентов в общемедицинской сети

Пожилой возраст -
в 1,5 раза на 10 лет жизни

- ухудшение соматического состояния,
- сужение социальных контактов,
- утрата трудоспособности, утрата близких



Факторы, повышающие вероятность депрессии у пациентов в общемедицинской сети

- Одиночество
- Зависимости (алкогольная и наркотическая)
- Курение
- Инвалидность
- Низкий уровень образования



Механизмы влияния депрессии на течение соматических заболеваний

- активация свертывающей системы крови
- активация воспалительных механизмов
- нарушение регуляции просвета сосудов
- активация адренергической системы

Поведенческие факторы:

- Снижение приверженности лечению и соблюдения мер вторичной профилактики
- Снижение реабилитационного потенциала

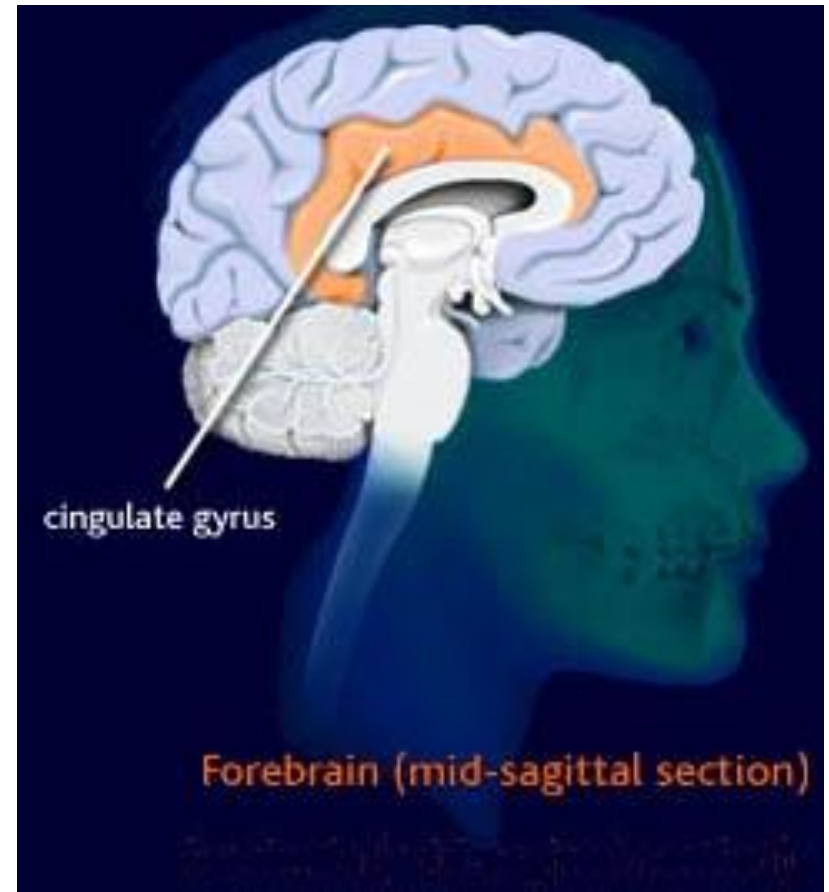
Свёртываемость у больных с ИБС и депрессией

- В 12 раз повышается активность тромбоцитарного фактора IV
- В 4 раза повышается уровень маркера «клейкости» тромбоцитов

Fink, Pollock, Emory, 1997

Структуры, вовлеченные в патогенез депрессии

- Передний мозг (лобная и теменная доли)
- Лимбическая система (гипокамп, amygdala, gyrus cinguli)
- Базальные ганглии
- Гипоталамо-гипофизарная система
- Нейротрансмиттеры: серотонин, дофамин, норадреналин



Патологические изменения головного мозга при депрессии и стрессе

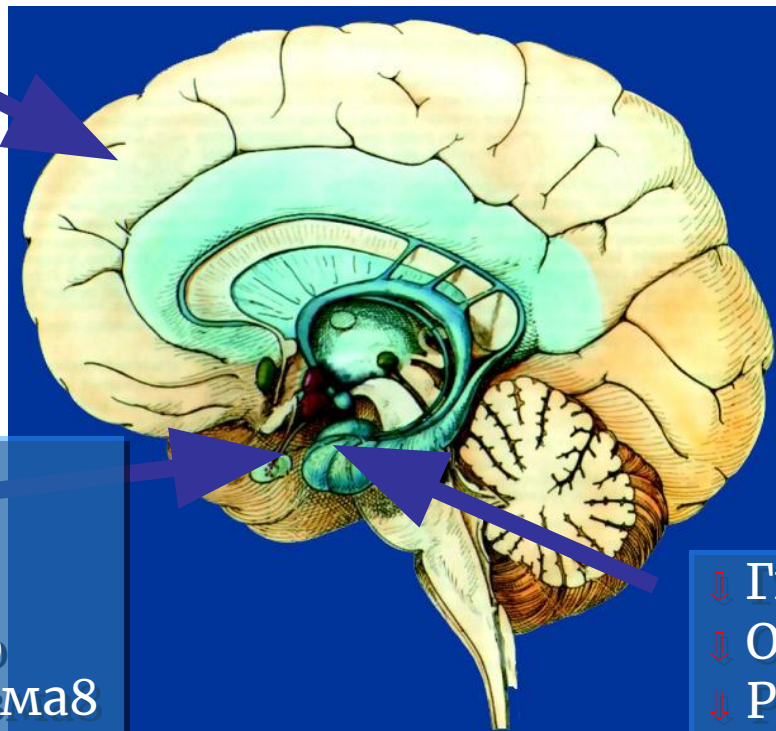
Префронтальная
кора:

- ↓ Объем⁴
- ↓ Объем и плотность нейронов^{5,6}
- ↓ Плотность глии^{5,6,7}

Изменение

↓ Миндалевидное тело:

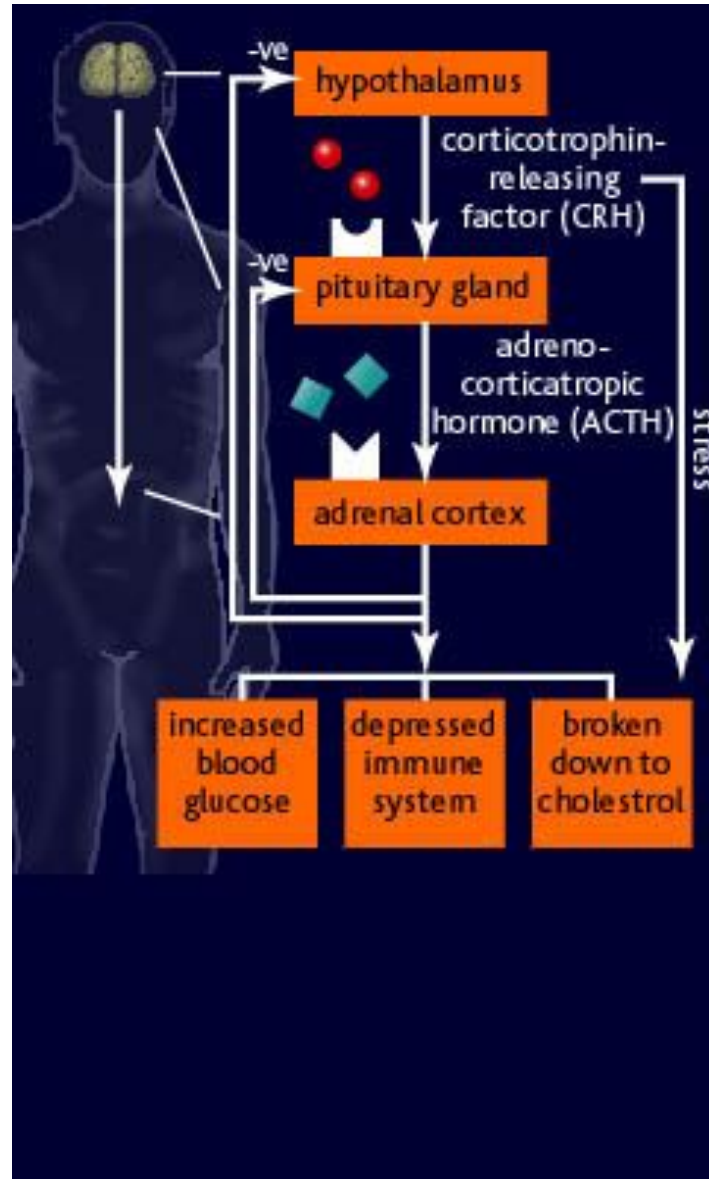
- ↓ Объем^{9,10}
- ↓ Плотность глии¹¹
- ↓ Изменение мозгового кровотока и метаболизма⁸



↓ Гиппокамп:
↓ Объем^{1,2}
↓ Размер
нейронов³

1. Sheline *J Neurosci* 1999.
2. Bremner *Am J Psychiatry* 2000.
3. Rajkowska *Bipolar Disord* 2002.
4. Bremner *Biol Psychiatry* 2002.
5. Cotter *Arch Gen Psychiatry* 2001.
6. Rajkowska *Biol Psychiatry* 1999.
7. Ongur *Proc Natl Acad Sci USA* 1998.
8. Drevets *Prog Brain Res* 2000.
9. Frodl *Biol Psychiatry* 2002.
10. Sheline *Biol Psychiatry* 2003.
11. Hamidi *Biol Psychiatry* 2004.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система



Этиология депрессии

- Генетические факторы
 - События жизни
 - Биохимические процессы в мозге
 - Психологические теории
 - Структурные изменения в мозге
1. *Депрессия – сложный процесс*
 2. *Отсутствует единая причина депрессии*
 3. *Отсутствует единое лечение, эффективное во всех случаях*

Постинсультная депрессия (ПИД)

- **Частота депрессии после инсульта в среднем составляет 33%**
 - A Systematic Review of Observational Studies
Maree L. Hackett, 2005
- **Депрессия после инсульта ухудшает прогноз восстановления утраченных функций**
 - Parikh RM, Robinson RG et al., 1990
 - Kauhanen M, Korpelainen JT, 1999
 - Morris PLP, Robinson RG, 1993
- **ПИД ухудшает качество жизни пациентов и их родственников**
 - Angeleri F, Angeleri VA, 1993

Постинсультная депрессия

Эпидемиология



■ % больных с депрессией

Гехт А.Б., кафедра неврологии и нейрохирургии
РГМУ, 2008

Постинсультная депрессия

Эпидемиология

- **Систематический обзор 51 исследования:**
 - В остром и раннем восстановительном периодах инсульта – 33%
 - В позднем восстановительном периоде - 34%

Mare L. Hackett, 2005

- **Исследования команды Robinson 1984 – 2003 гг:**
до 58%
- **Максимум на 3-6 месяце, до 2-3 лет**

Berg A., 2003

Представленность психопатологических синдромов после инсульта



—◆— Постинсультные состояния —■— Общая популяция

Причины развития постинсультной депрессии

- ★ Депрессия - это психологический ответ на грубый неврологический дефицит, возникший после инсульта?
- ★ Депрессия – следствие прямого повреждения мозга?
- ★ Депрессия – это фактор цереброваскулярных заболеваний?
- ★ ПИД в результате обострения преморбидных расстройств личности и психических заболеваний?

Роль стресса в патогенезе депрессии

- ★ Гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы
- ★ Гиперсекреция АКТГ и кортизола
- ★ Снижение синтеза BDNF фактора
- ★ Цитотоксическое действие на нейроны глутамата
- ★ Дисфункция симпато-адреналовой, серотонинергической, иммунной систем
- ★ Ишемия (вазоконстрикция)
- ★ Дисфункция свертывающей системы (тромбозы)
- ★ Эндотелиальная дисфункция (атеросклероз)
- ★ Вегетативный дисбаланс (тахикардии)

Депрессия как фактор риска сахарного диабета 2 типа



Гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси:

- Гипергликемия, инсулинорезистентность
- Повышенные уровни глюкокортикоидов, гормона роста, глюкагона

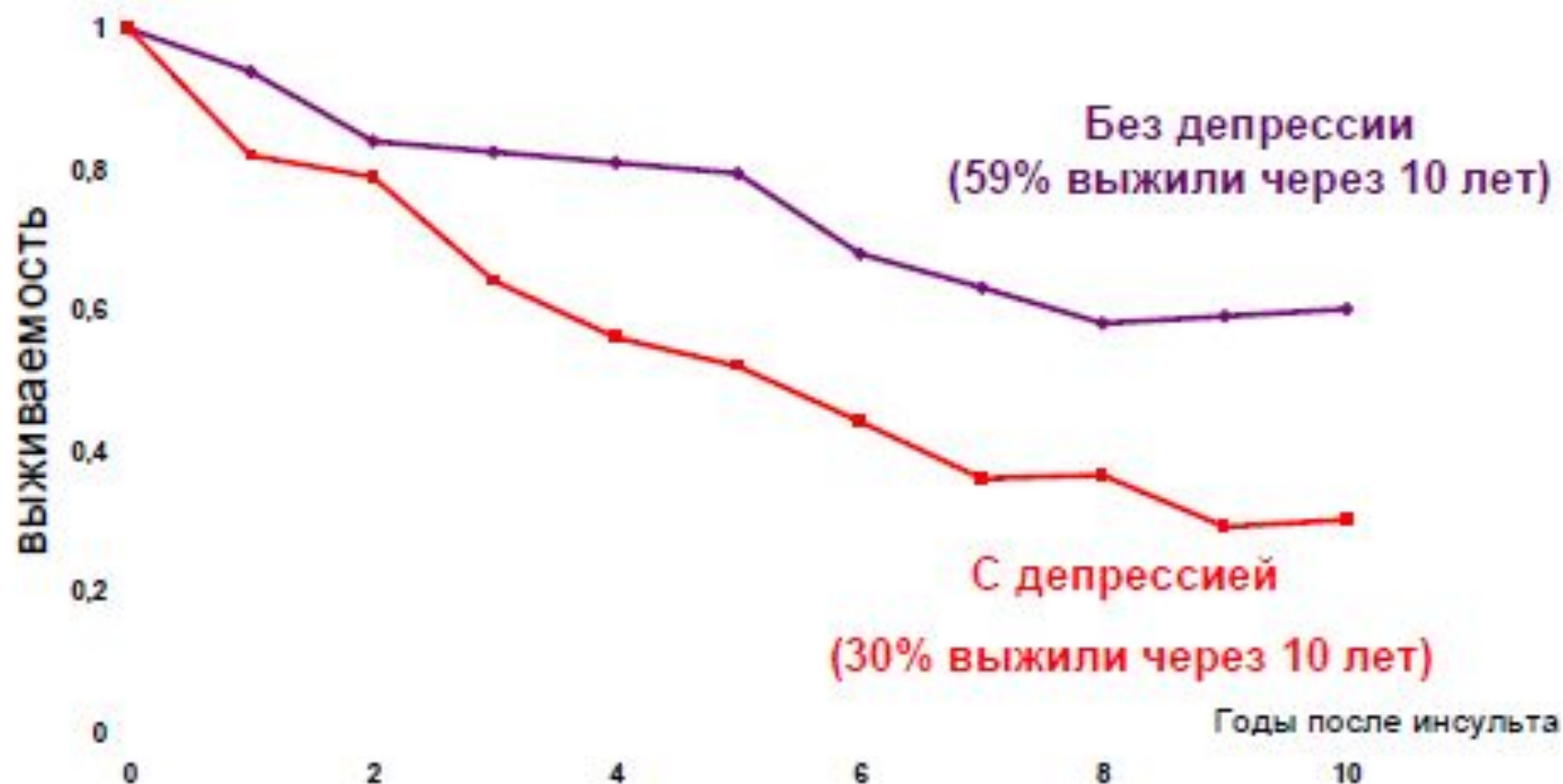
Постинсультная депрессия

- **ПИД ухудшает когнитивные функции**
 - Fruehwald S, Gatterbauer E, 2003
 - Starkstein, S.E., Robinson, R.G., 1988
- **Постинсультная депрессия (ПИД) повышает риск смертности после инсульта**
 - Jorge RE, Robinson RG, 2003; Everson, S. A., Roberts, R. E., 1998
- **18 лет наблюдения: Депрессия ассоциируется со смертностью от кардиоваскулярных заболеваний (прежде всего инсульта)**
 - Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk factor Intervention Trial. Stroke 2005

Выживаемость больных после инсульта с и без депрессии



(10-летнее наблюдение за 91 пациентом, из них 41% имели депрессию)



Пациенты с депрессией в 3.4 раза чаще умирают, чем пациенты без депрессии

(Morris et al, Am J Psychiatry 1993;150:124-129)

Выживаемость после инсульта



- 257 пациентов после инсульта;
- 12 лет наблюдения;
- через 3 месяца после инсульта депрессия - 38,5%.
- Предиктор плохой выживаемости после инсульта - сочетание депрессивных расстройств с нарушением управляющих (лобных) функций - 6,6 лет по сравнению с 10,3 годами.

(Mehkar S., Valaie R., Okada N. et al, 2010)

Депрессия и инсульт

- При развитии депрессивных расстройств отмечается:
 - синдром гиперкоагуляции
 - гиперкортизолемиа - фактор риска прогрессирования атеросклероза
 - повышение катехоламинов - активация тромбоцитов, фактора VIII и фактора Виллибранда, снижение фибринолитической активности



Важно! На фоне терапии антидепрессантами отмечается нормализация реологических свойств крови

Депрессия - фактор риска инсульта

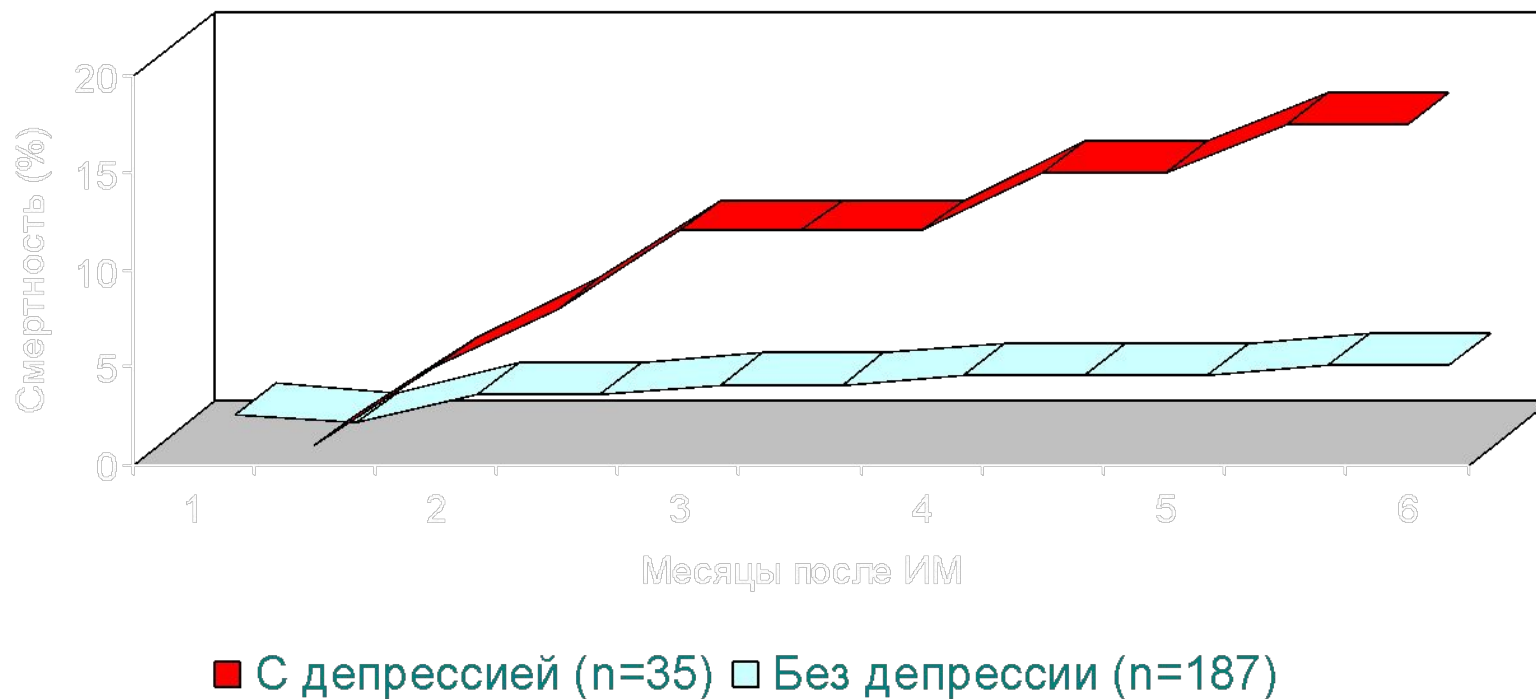
- **Симптомы депрессии являются фактором риска кардиоваскулярных заболеваний**
 - Davies SJC, Jackson PR, 2004
- **Относительный риск инсульта повышается при наличии депрессии**
 - Whyte EM, 2004
 - Ostir GV., 2001
 - Ohira T, Iso H, 2001

Влияние депрессии на течение ишемической болезни сердца

- Депрессия – 3-й по значимости фактор риска инфаркта миокарда (в 2 раза)
- В 2-3 раза повышает стоимость лечения
- Смертность у больных, перенесших ИМ, в 3-6 раз выше при наличии депрессии



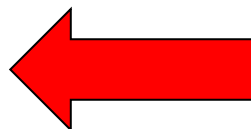
Показатели смертности после инфаркта миокарда



Frasure-Smith et al, Circulation, 1995;91:999-1005

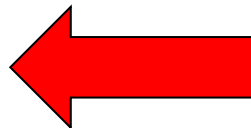
Депрессия как фактор риска развития инсульта

★ Повышенное артериальное давление



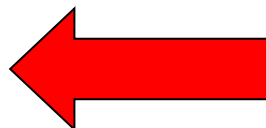
Депрессия увеличивает риск развития гипертензии в течение 5 лет \approx в 2 раза [Davidson et al, 2000]

★ Мерцательная аритмия и другие заболевания сердца



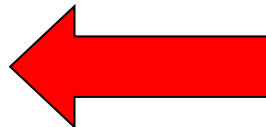
Депрессия в 2,7 раз повышает риск рецидива фибрилляции предсердий после кардиоверсии [Lange et al, 2007]

★ Курение



Распространенность курения у больных депрессией в 1,5 - 2 раза выше, чем в общей популяции [Diaz, 2009]

★ Диабет



Депрессия увеличивает риск развития диабета на 60% [Mezuk et al, 2008]

При контроле других факторов риска (АГ, СД, гиперлипидемия, заболевания сердца, курение) депрессия повышает риск инсульта \approx в 2,7 раз !!

Депрессия и эпилепсия

- Депрессия – наиболее частое психическое расстройство, коморбидное эпилепсии
- Распространенность 20-50%, частота выше у пациентов с неконтролируемыми приступами
- Депрессия и эпилепсия имеет общие патогенетические механизмы [Hesdoffer DS, 2000]
- Депрессия ухудшает качество жизни пациентов с эпилепсией [Kanner AM, 2004]
- Депрессия при эпилепсии часто имеет атипичную клинику

Патогенез депрессии при эпилепсии

- Психосоциальные факторы - реактивный процесс
 - недостаток социальной поддержки
 - ограничения в стиле жизни (выбор профессии, вождение а\м)
 - низкая осведомлённость о возможностях терапии
- Ятрогенный процесс. Противозэпилептические препараты, провоцирующие депрессию: фенобарбитал, вигабатрин, топирамат, левитирацетам

Лечение депрессии при эпилепсии

- Это первый эпизод депрессии?
- Возобновление депрессии последовало за снижением дозы антиконвульсанта?
- Может ли изолированная терапия стабилизатором настроения приводить к ремиссии депрессии?
- Депрессия возникла после назначения или увеличения дозы антиконвульсанта?

Депрессия при SD

- Распространённость депрессивных расстройств 20-50%
- Распространённость биполярного расстройства 13%
- Типичны эйфория, насильственные эмоции
- Гипердиагностика Д: когнитивное снижение, нейровегетативные симптомы (утомляемость)
- Снижает качество жизни
- Ятрогенная причина депрессии- длительная терапия кортикостероидами

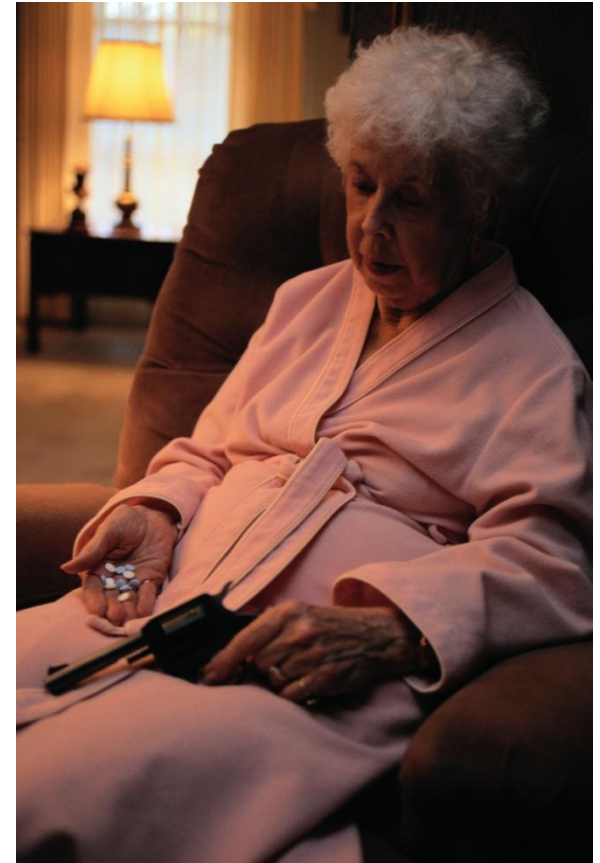
Терапия депрессии при SD

- Фармакотерапия
 - СИОЗС
 - СИОЗСН
 - ТЦА
- Психотерапия
 - когнитивная
 - поведенческая терапия
 - групповая поддерживающая терапия



Депрессии у пожилых

- Маскированные депрессии
- Преобладание ангедонии
- Стойкая ипохондрическая фиксация
- Депрессия как дебют деменции
- Соматическая патология
- Снижение скорости метаболизма лекарств
- Большое количество медикаментов в день



Депрессии при деменции

- Распространённость 30-50%
- Часто малая или субсиндромальная депрессия
- Депрессия – первый симптом деменции
- Депрессия ухудшает качество жизни не только больных, но и их родственников
- Специальные скрининговые шкалы
 - шкала Корнелла для депрессии при деменции
 - Шкала оценки настроения при деменции



Нарушение поведения при:

Деменции

- Апатия
- Бесцельная двигательная активность
- Сексуальная расторможенность
- Обжорство
- Неопрятность
- Дневная сонливость и ночная спутанность с гиперактивностью



Депрессии

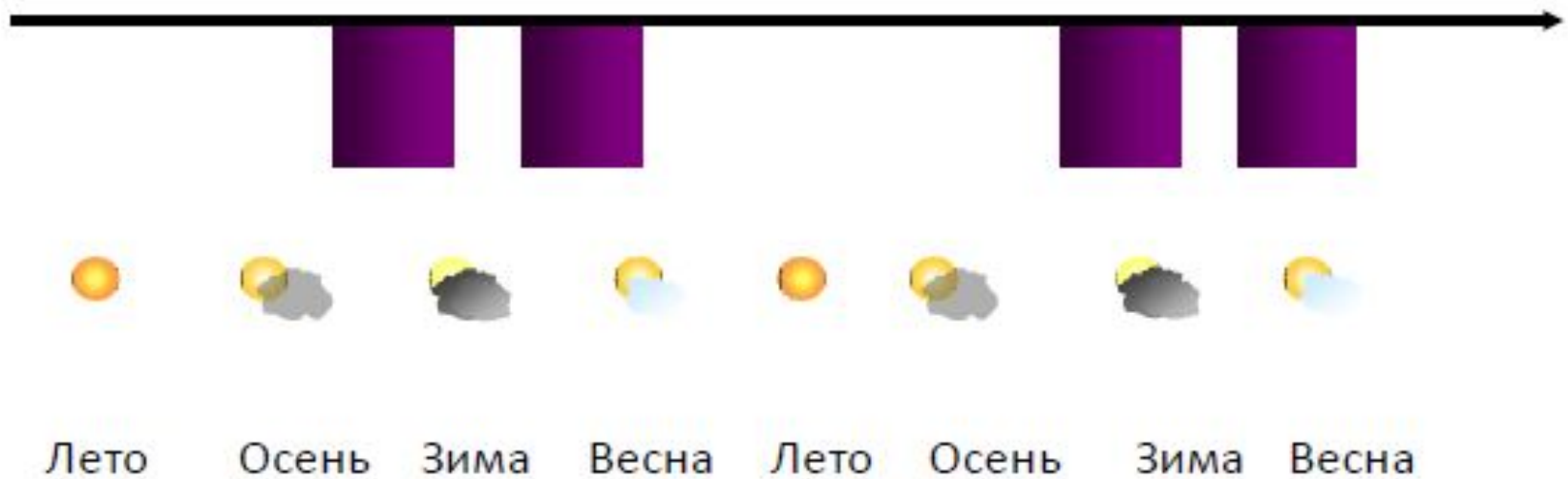
- Ангедония
- Моторная заторможенность
- Снижение либидо
- Снижение аппетита
- Безразличие к внешнему виду
- Нарушение сна



Терапевтическая тактика при сочетании когнитивных и аффективных нарушений

- ❖ Презумпция депрессии
- ❖ Терапию начинать с лечения депрессии
- ❖ Следует использовать антидепрессанты без ацетилхолинергического эффекта

Сезонные аффективные расстройства



Депрессия, гиперсомния, булимия, повышение веса, синдром ПМН

Сезонные аффективные расстройства

Ж:М = 4:1

6%

в популяции

40%

сезонные колебания
самочувствия

Признаки:

- депрессия
- продолжительный, прерывистый сон, не приносящий отдыха
- предменструальный синдром
- булимия
- повышение массы тела
- психалгии

Жалобы:

- присутствуют в темное время года
- редуцируются в светлое время года

Коморбидность депрессии и тревоги

48% пациентов с ПТСР

До 65% пациентов
паническим расстройством

Посттравматическое
стрессовое расстройство

Паническое
расстройство

Депрессия

Социальная
фобия

ГТ
Р

42% пациентов с
генерализованным
тревожным
расстройством

ОК
Р

67% пациентов с
обсессивно-компульсивным
расстройством

34% - 70% пациентов с
социальной фобией

Ятрогенная депрессия

- Антikonвульсанты
- Антибиотики
- Сульфаниламиды
- Противотуберкулезные средства
- Транквилизаторы
- Анальгетики
- НПВС
- Стероиды
- Сердечные препараты
- Гипотензивные
- Препараты леводопы

Кто должен лечить?



Закон о психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании

Иные специалисты и медицинский персонал, участвующие в оказании психиатрической помощи, должны в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, пройти специальную подготовку и подтвердить свою квалификацию для допуска к работе с лицами, страдающими психическими расстройствами.

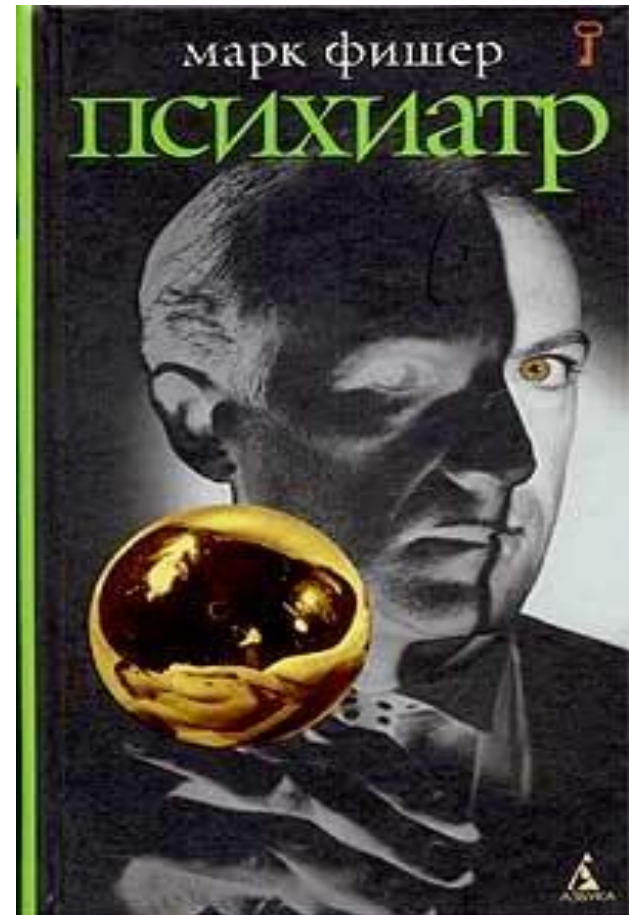


Руководство по первичной медико-санитарной помощи, 2007г, с . 1051

...Лечение легкой и умеренной депрессии проводит врач общей практики

Лечение только у психиатра!

- Наличие суицидальных идей
- Наличие продуктивной симптоматики
- Психические заболевания в анамнезе





Как функции мозга воздействуют на психическое здоровье

- Двунаправленное влияние между психическим и соматическим здоровьем
 - пациенты с хронической болью имеют тревожные и депрессивные расстройства в 4 раза чаще
 - депрессия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний
 - стресс приводит к развитию ОРЗ, ухудшает заживление ран

Gureji O et al (1998)

Feketich et al (2000)

Cohen et al (1991)

ДЕПРЕССИЯ – проблема, вышедшая за рамки психиатрии

Нарушение социальной адаптации

Высокий уровень суицидов

Пациентов курируют врачи общей
практики

Отсутствие знаний приводит к
неадекватной терапии

Принципы лечения депрессии в общесоматической практике

- Агрессивный подход к диагностике и лечению
- Длительность лечения (в зависимости от вероятности рецидива от 4-6 мес до 1-5 лет) (вероятность рецидива выше при обсессивных и фобических расстройствах)
- Полная ремиссия депрессивных симптомов
- Поддерживающая терапия – дозами острого периода
- Монотерапия антидепрессантом

антидепрессанты

Преимущества

- Широкий спектр действия (эмоции, агрессия, вегетативные симптомы, хр.боль, пищевое поведение и т. д.)
- Не вызывают привыкания и зависимости
- Не ухудшают когнитивные функции

Недостатки

- Отсроченный эффект действия
- Требуют длительной курсовой терапии

Антидепрессанты:

I генерация

- Ингибиторы МАО (фенелзин)
- ТЦА (амитриптилин, имипрамин, нортриптилин, кломипрамин, мапротилин и др.)

II генерация

- СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин - Феварин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам)
- Ингибиторы обратного захвата норадреналина (ребоксетин)
- Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы: моклобемид, пиразидол
- Антидепрессанты рецепторного действия: миансерин, миртаза

III генерация

- Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина: венлафаксин, милнаципран, дулоксетин

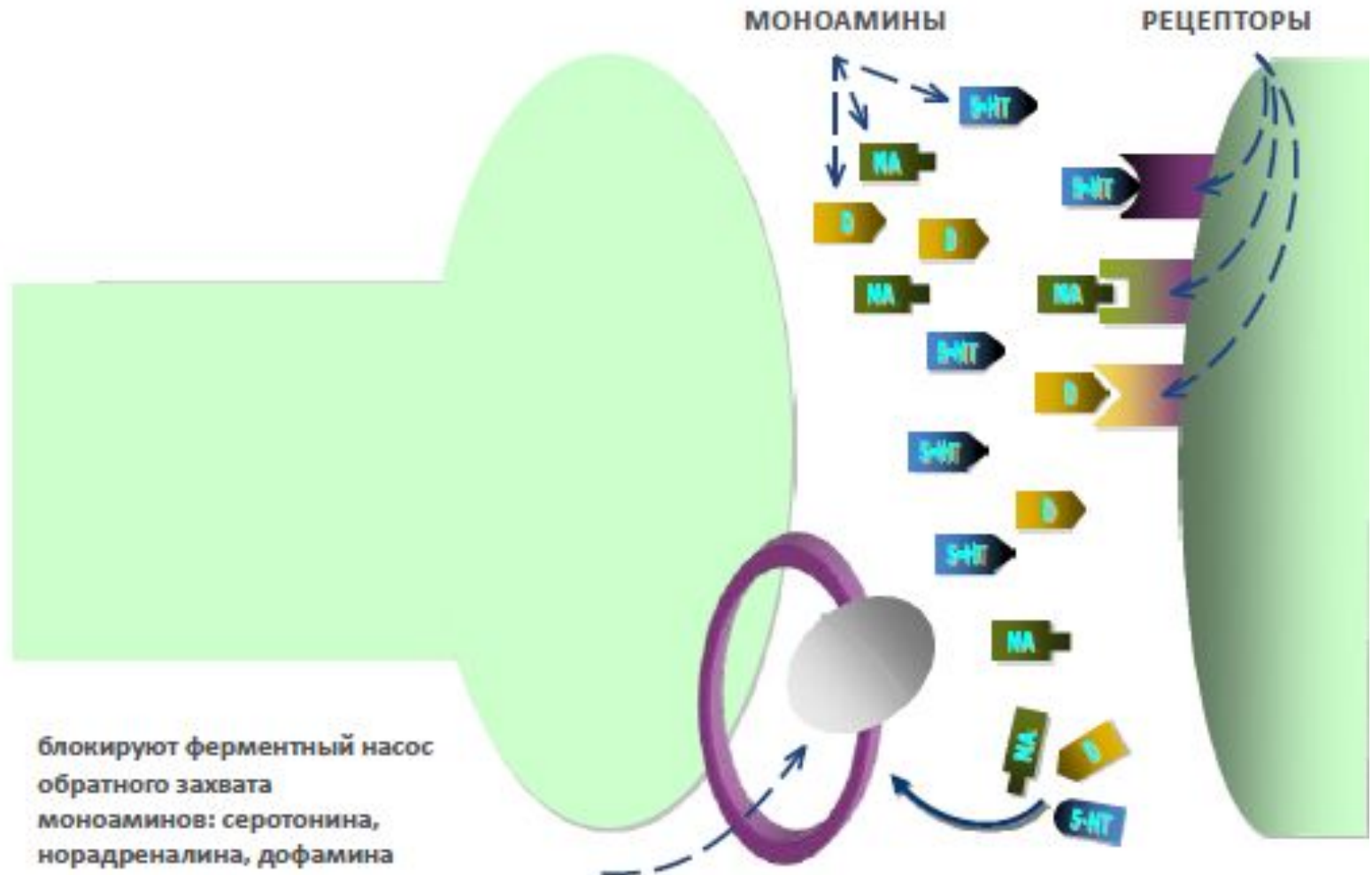
IV генерация

- Антагонист мелатонина (вальдоксан)

V генерация

- Вортиоксетин (бринтеликс)

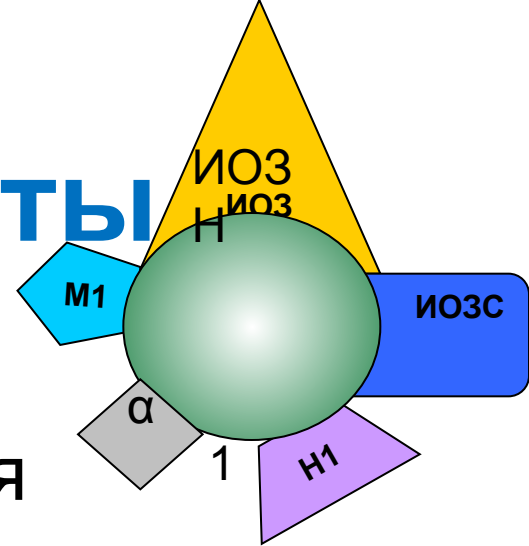
Рост концентрации моноаминов под влиянием действия антидепрессантов



Трициклические антидепрессанты

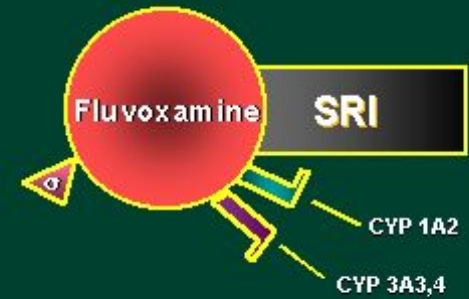
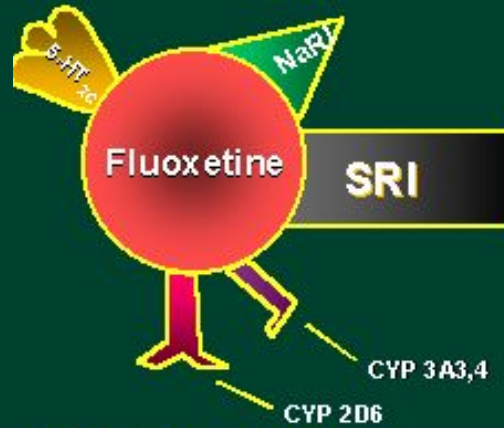
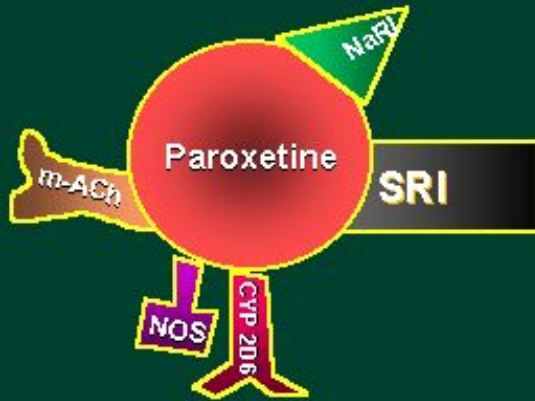
- Золотой стандарт в лечении депрессии
- Наиболее мощные антидепрессанты
- Много побочных эффектов
 - Антигистаминный: дневная седация
 - Антихолинергический: мидриаз, сухость во рту, увеличение массы тела
 - Ортостатическая гипотензия
 - Токсичность
- Экономически доступны

ТЦА: эффекты



- Антигистаминный: дневная седация
- Антихолинергический: мидриаз, сухость во рту, увеличение массы тела
- $\alpha 1$: Ортостатическая гипотензия
- Токсичность
- Экономически доступны
- Узкое терапевтическое окно
- Плохая приверженность терапии

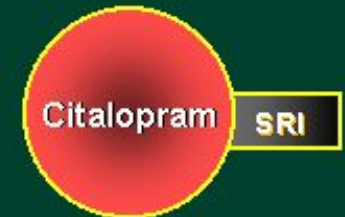
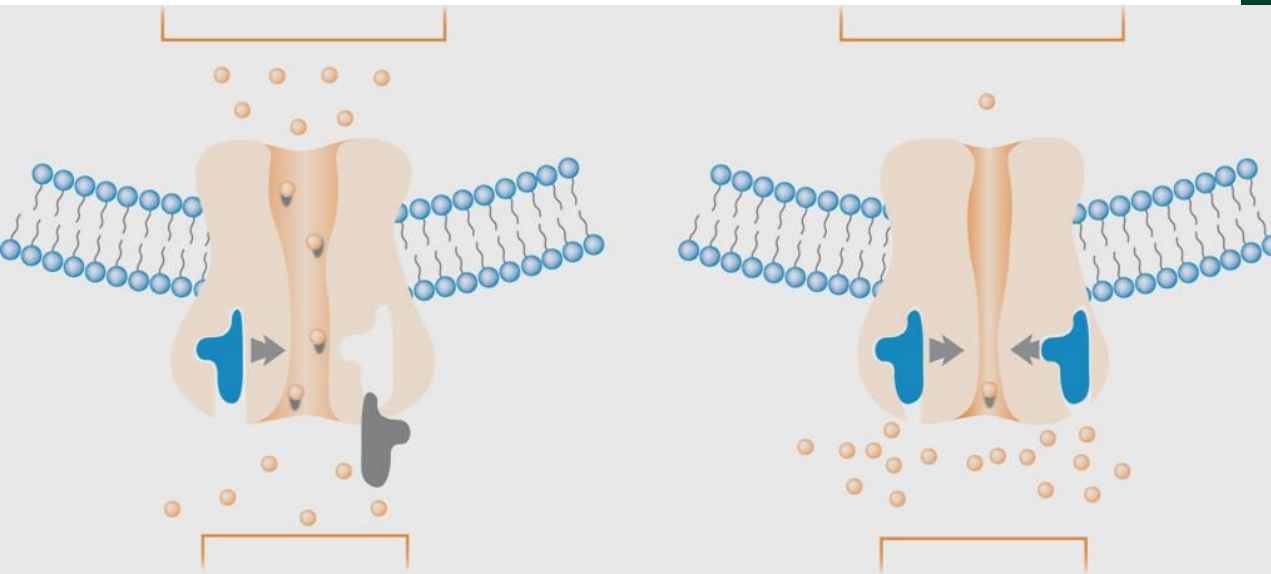
CNO3C:



Stahl S. Essential Psychopharmacology (2000)

Stahl S. Essential Psychopharmacology (2000)

Stahl S. Essential Psychopharmacology (2000)



Stahl S. Essential Psychopharmacology (2000)

нейропластичность

- СИОЗС, СВЯЗЫВАЯСЬ С первичными и аллостерическими сайтами, приводит к повышенной серотонинергической нейротрансмиссии и последующему воздействию на синаптическую пластичность и нейрогенез

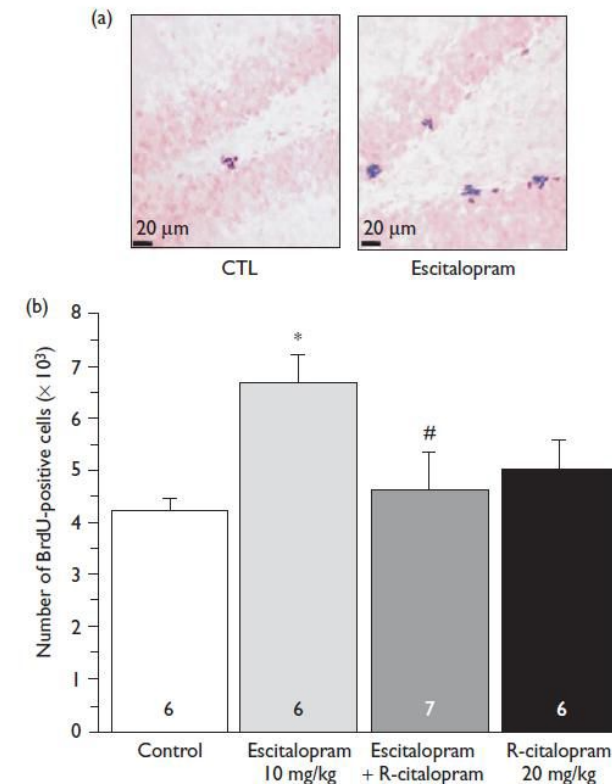
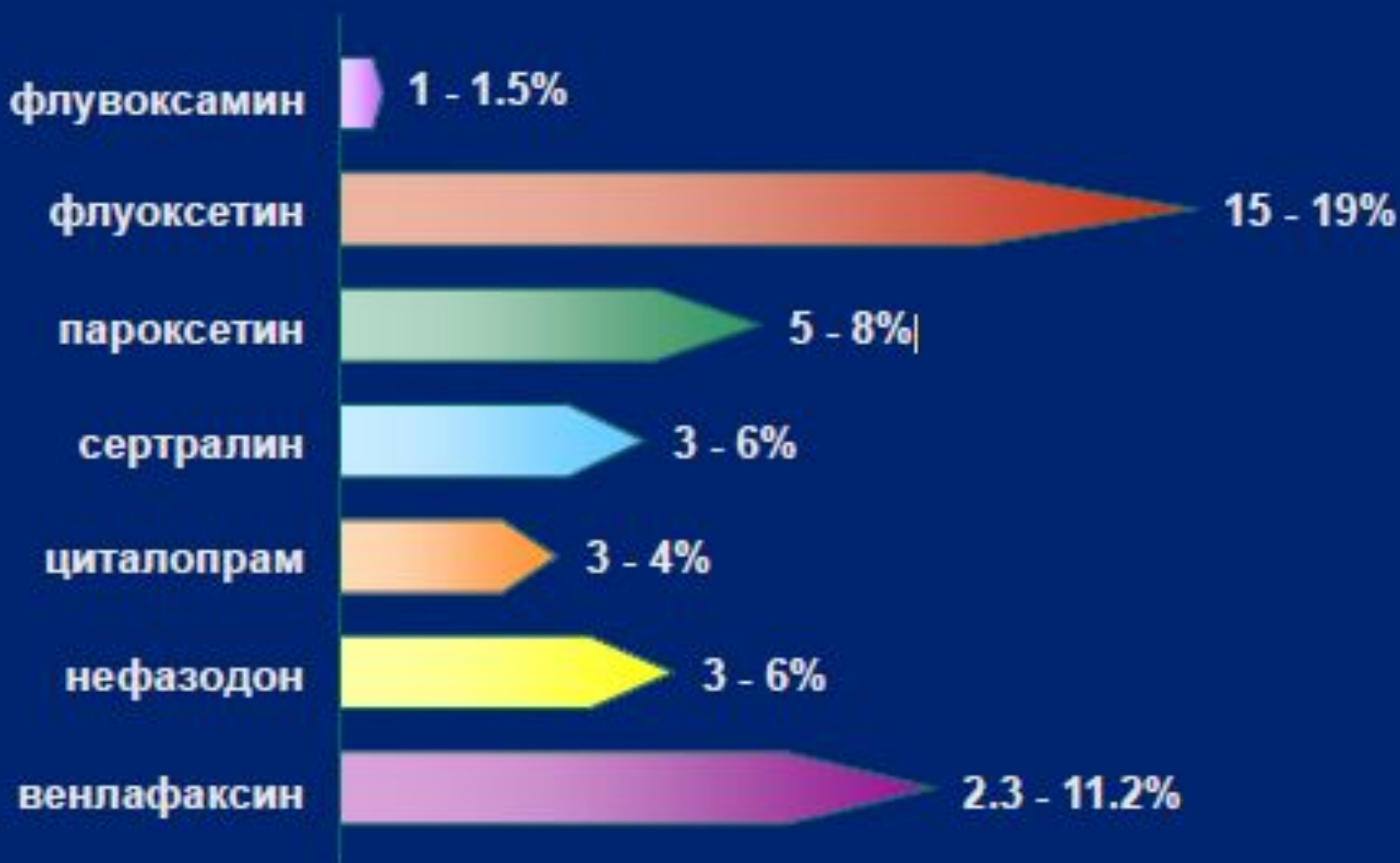


Fig. 2 Effect of a 14-day treatment with saline, escitalopram (10 mg/kg/day) and/or R-citalopram (20 mg/kg/day) on cell proliferation in the dentate gyrus of the dorsal hippocampus. (a) Photomicrographs and (b) quantification of BrdU-labeled cells 24 h after the last injection of BrdU. H, hilus; SGZ, subgranular zone. * $P < 0.05$ vs. control, # $P < 0.05$ vs. escitalopram.

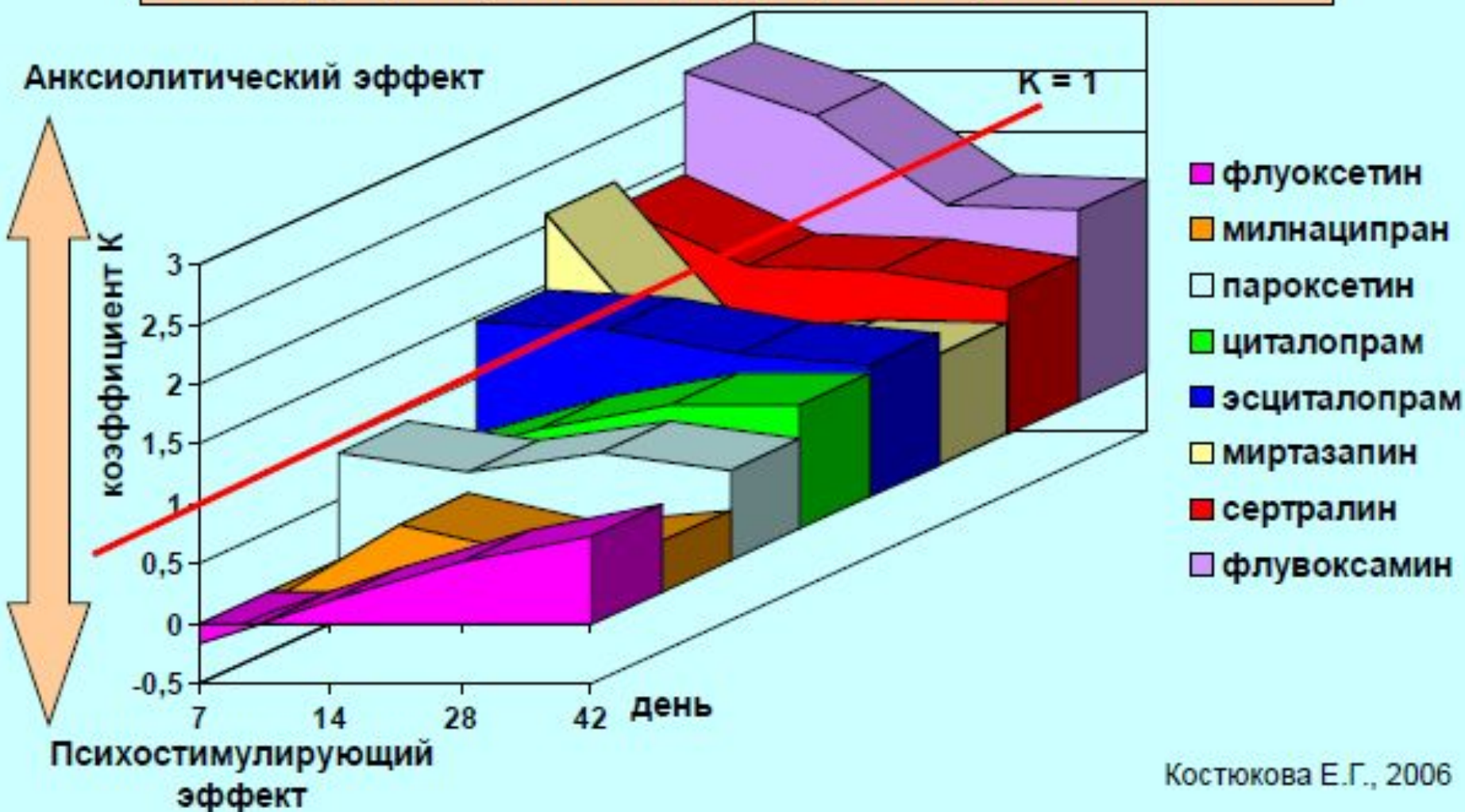
Частота возникновения тревоги и ажитации на фоне лечения антидепрессантами¹



1. Data from Product Information Sheets and Kasper et al, Hum Psychopharmacol 1995;10:S163-172

Сравнительная динамика влияния антидепрессантов на тревогу и заторможенность

$K = \text{редукция тревоги} / \text{редукция заторможенности}$



СИОЗС – особая проблема сексуальных нарушений

- **SSRI, SNRI или ТЦА вызывают сексуальные дисфункции (потеря либидо, эректильная дисфункция, нарушения эякуляции, аноргазмия**

Baldwin DS., 2004

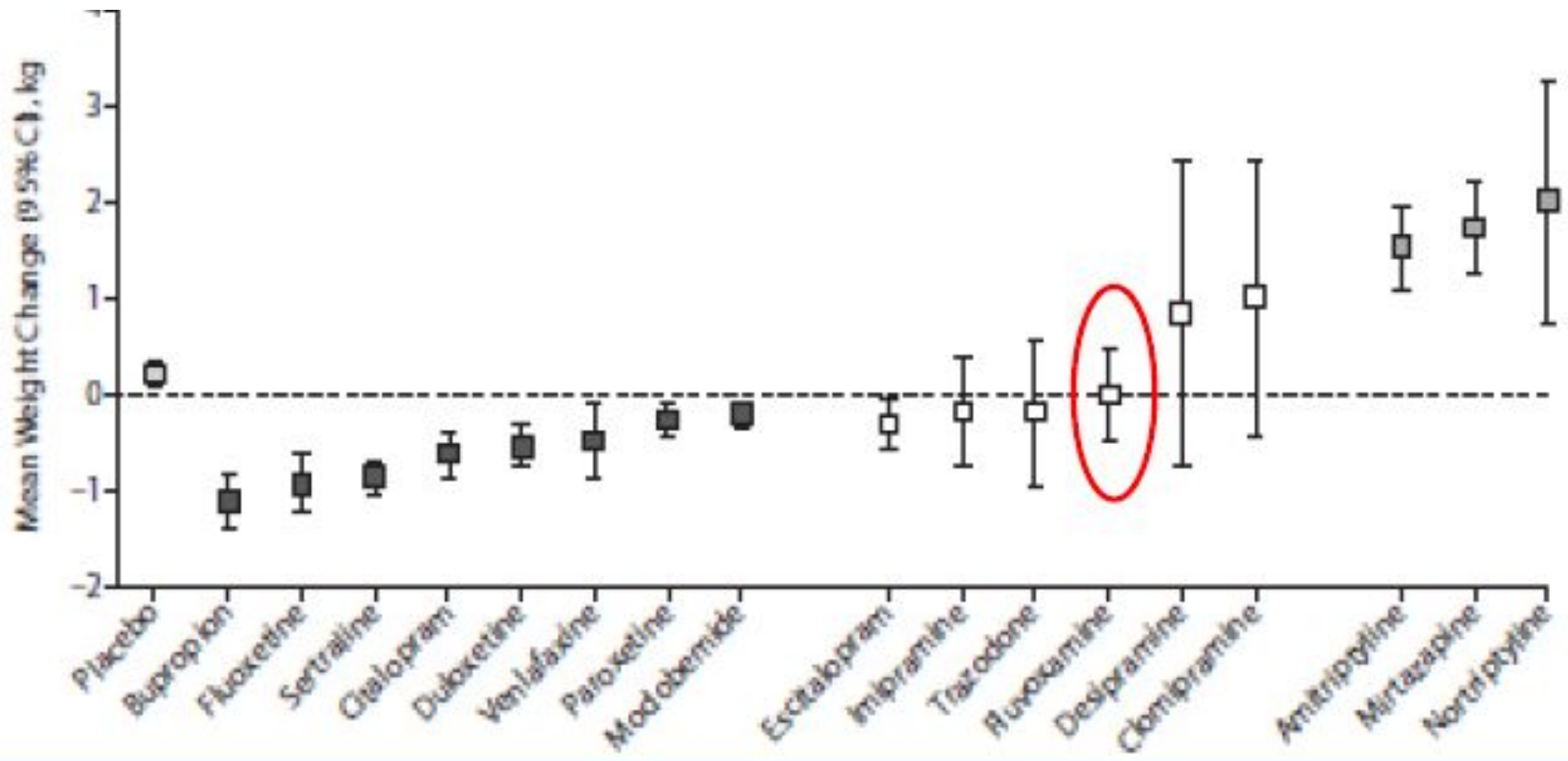
- **Частые побочные эффекты от применения СИОЗС – сексуальная дисфункция**

Cohen et al., 2007

- **Post-SSRI sexual dysfunction (PSSD) – до 60% пациентов**

Barrick AS (2006)

СИОЗС - влияние на вес



СПИТОМИН – нейромодулирующий анксиолитик нового класса , без седации и привыкания для курсового лечения тревожных и депрессивных расстройств¹

-Новое, третье поколение анксиолитиков²

-Новый АТХ-класс

N05BE– азапироны

-Парциальный селективный агонист 5-HT_{1A}

серотониновых рецепторов³

-Повышает скорость

ТРЕВОГА

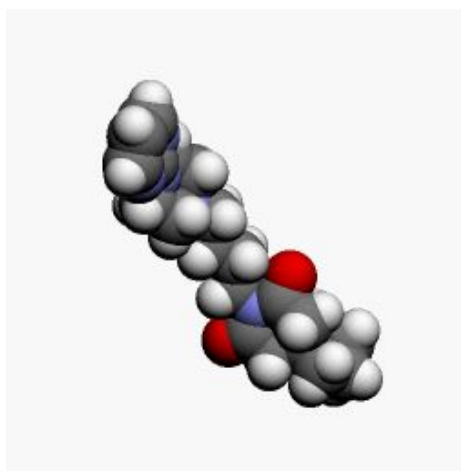
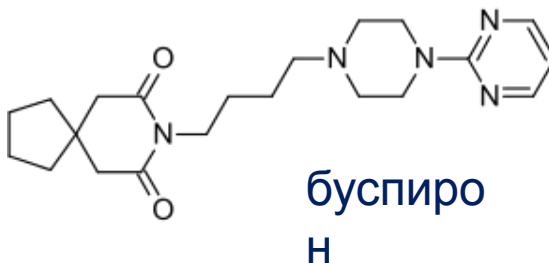
мозга³

Равен или

превосходит

бензодиазепины по анксиолитической

активности^{3,4}



-Без избыточной сонливости и седации^{3,5}

-Без привыкания и зависимости³

-Не потенцирует действие алкоголя³

ДЕПРЕССИЯ

Усиливает

антидепрессивное и уменьшает побочное действие СИОЗС^{3,6}

1. Nappi Mm. The clinical neuropharmacology of buspirone. Innovative Psychopharmacotherapy. New York: Raven Press, 1989: 35-57

2. http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_208.htm

3. Инструкция по медицинскому применению препарата СПИТОМИН

4. Goldberg HI, Finnerty Rj. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. Am J Psychiatry 1979; 136: 1184-1187

5. Newton RE, Marunycz JD, Alderdice MT, Napoliello MJ. Review of the side-effect profile of buspirone. Am J Med. 1986 Mar

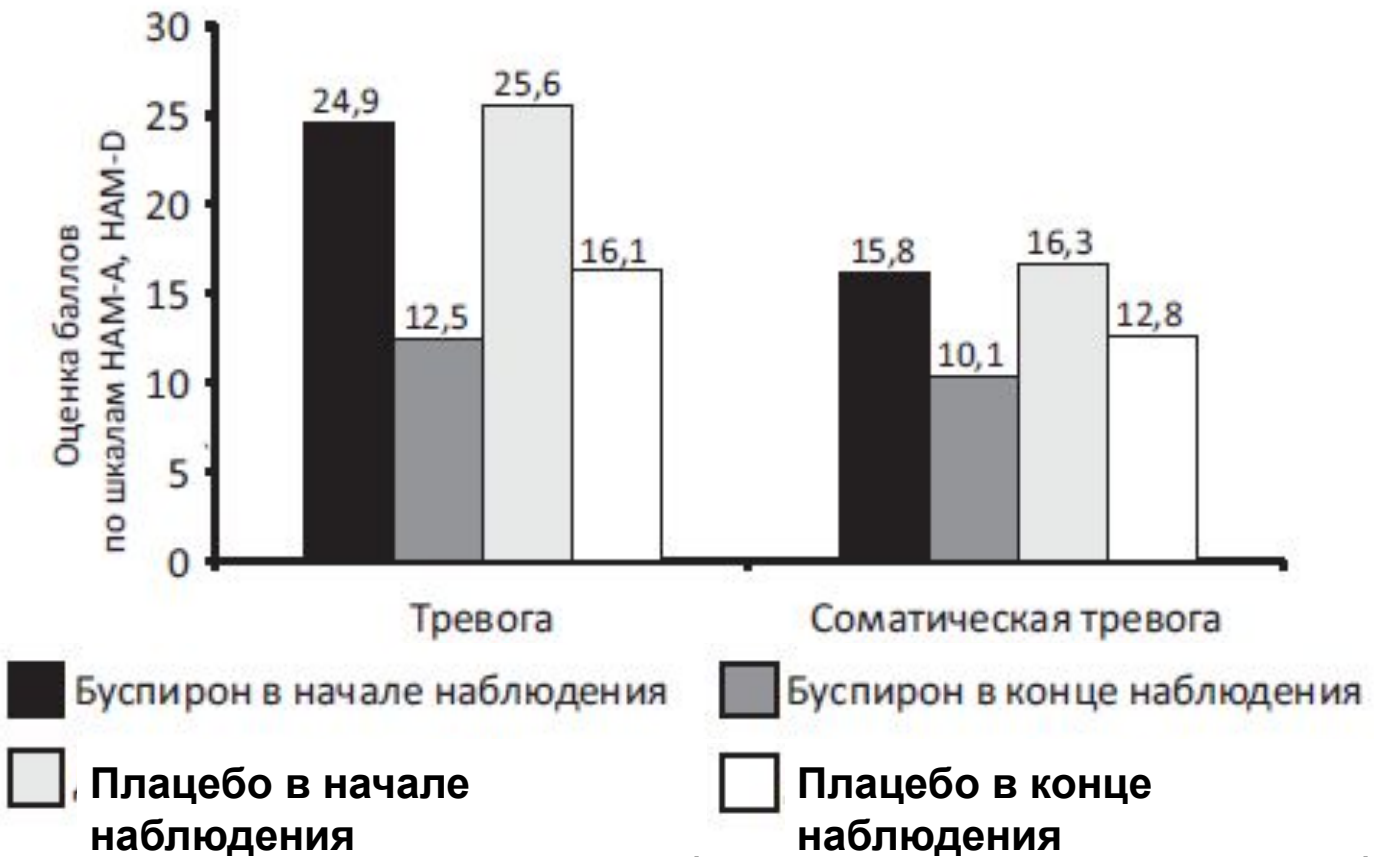
31:80(3P):17-21

Буспирон оказывает анксиолитическое и антидепрессивное действие, нормализуя (модулируя) работу серотонинергической и дофаминергической систем¹



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Спитомин
2. <http://www.drugs.com/pro/buspar.html>

Буспирон уменьшает тревогу более эффективно, чем плацебо у пациентов с ГТР и субсиндромальной депрессией¹

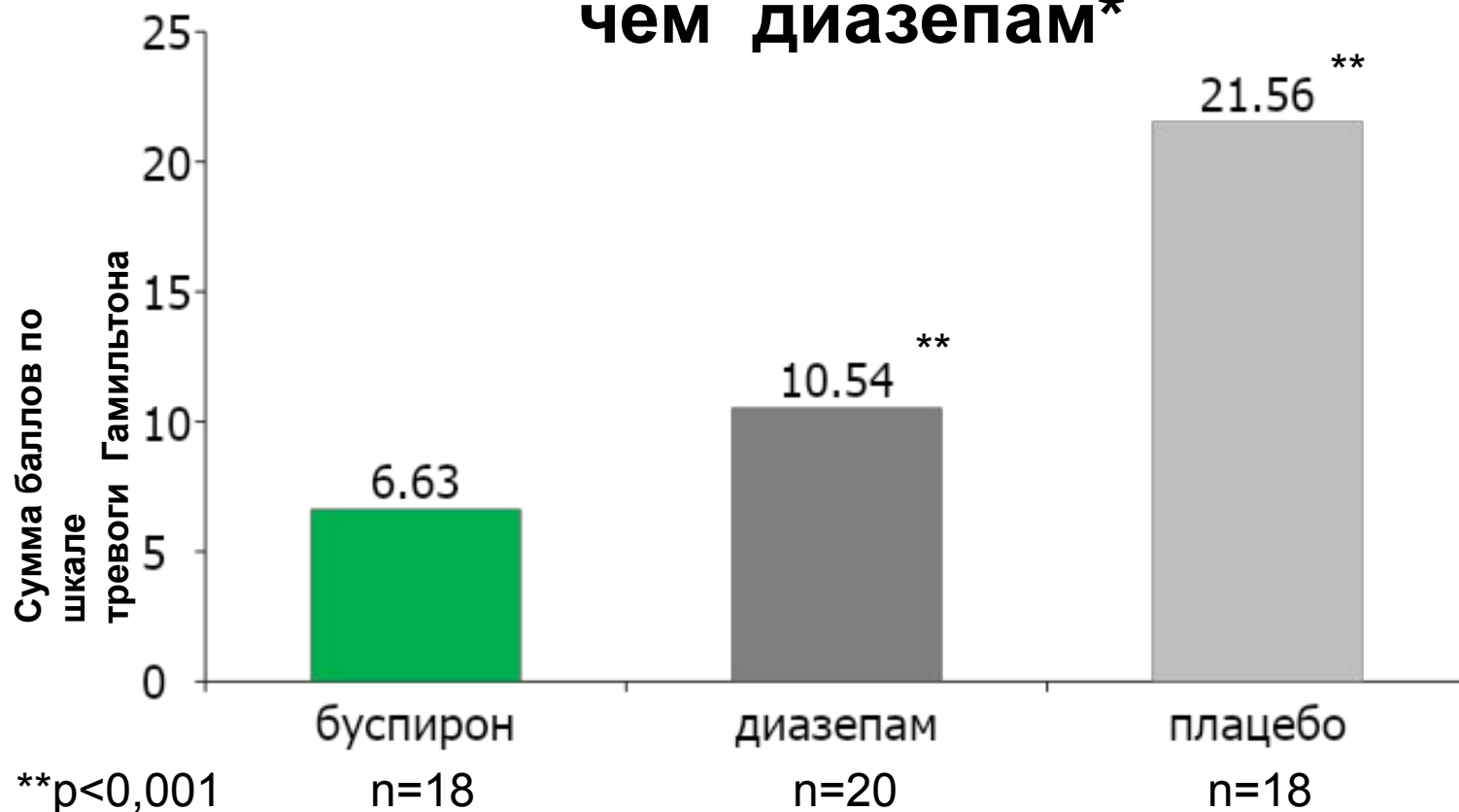


Результаты 6-недельного исследования, буспирон 15—45 мг/сут и плацебо, 162 пациента.

Примечание. Различия между группами терапии в конце наблюдения статистически достоверны, $p < 0,05$.

¹ F. Stamm J.J. Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. J Clin Psychiatry 1996; 57: 7: 287-291.

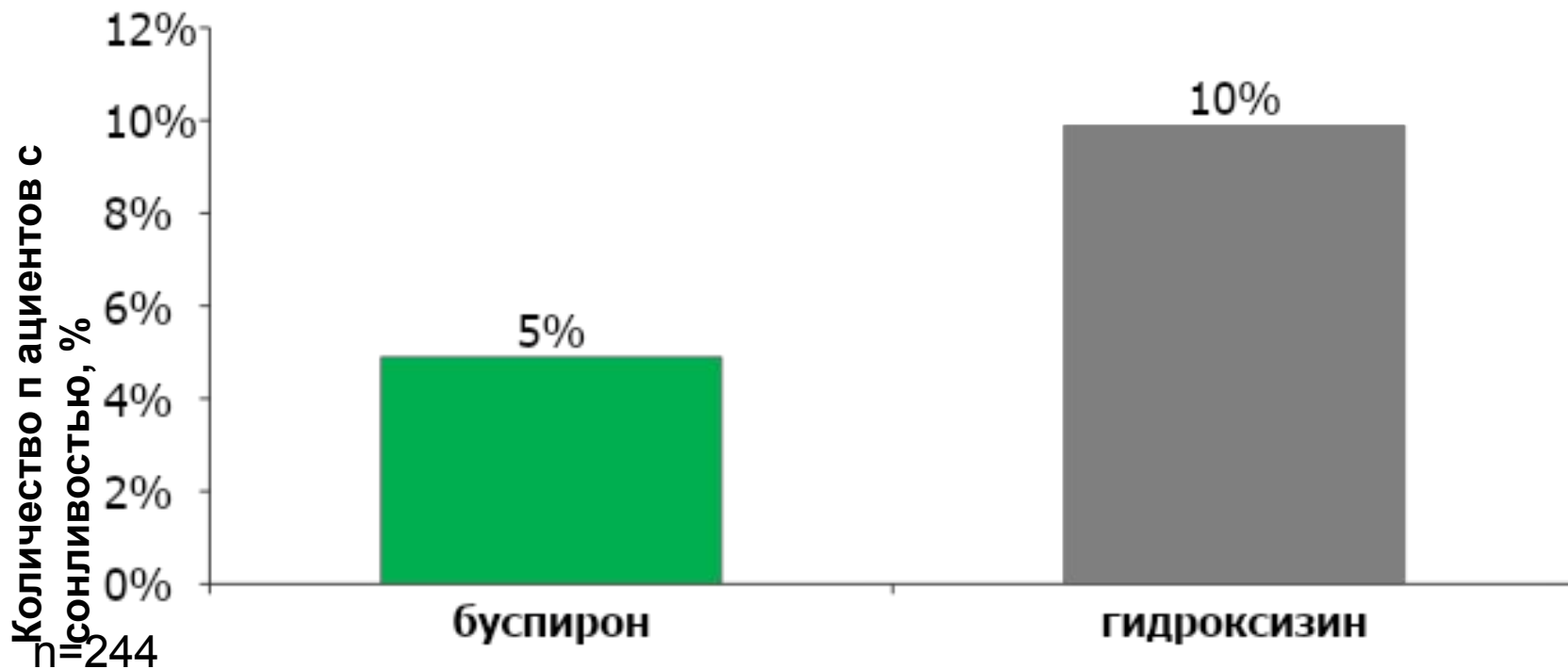
Буспирон уменьшает тревогу более эффективно, чем диазепам*



Сравнительная оценка эффективности 4-х недельной терапии пациентов с тревожными неврозами¹

Курс лечения:
буспирон = 20 мг/сут 4 недели
диазепам = 20 мг/сут 4 недели

Буспирон в два раза реже вызывает сонливость, чем гидроксизин*

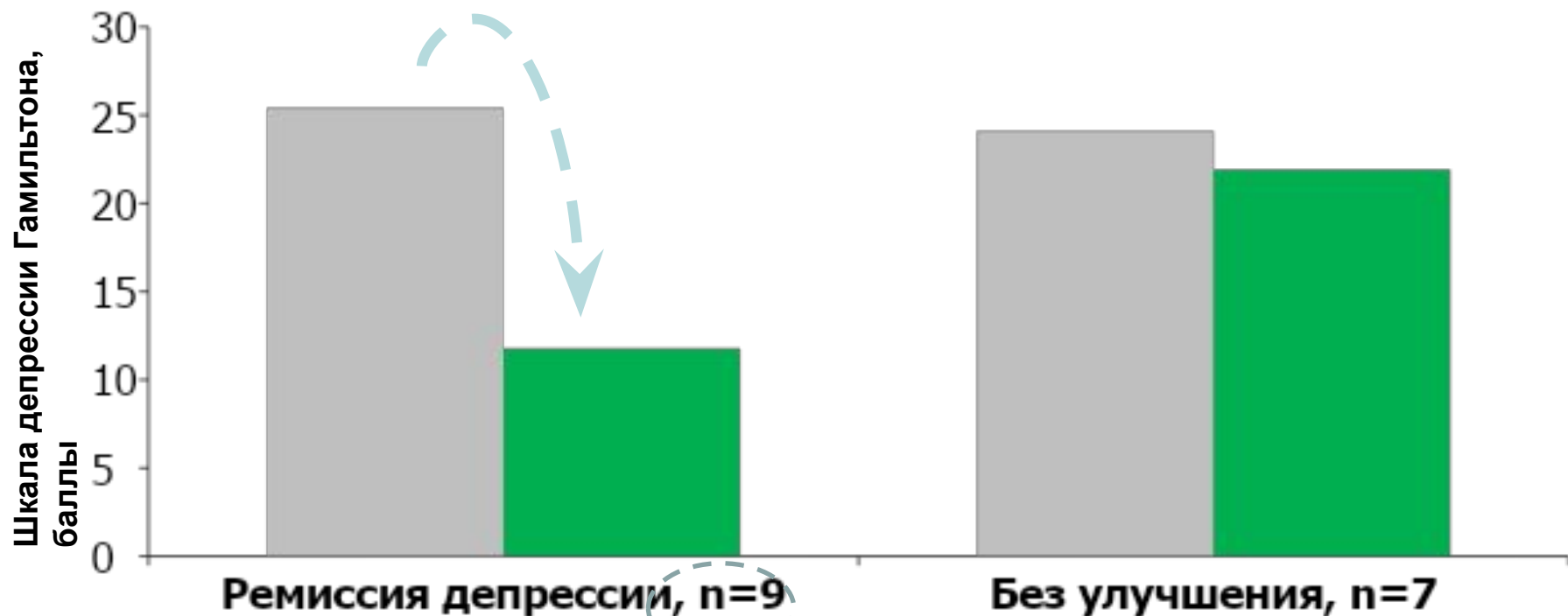


Оценка частоты развития нежелательных явлений во время 4-х недельной терапии пациентов с ГТР

Курс лечения:
буспирон = 20 мг/сутки, 4 недели
гидроксизин = 50 мг/сутки, 4 недели

*Lader M. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;139(4):402-6

Добавление бупирона к СИОЗС в течение 4 недель в 2 раза уменьшает симптомы депрессии и помогает достичь ремиссии депрессии у 56% (9 из 16) пациентов, принимавших ранее СИОЗС без эффекта*



$p < 0,000$

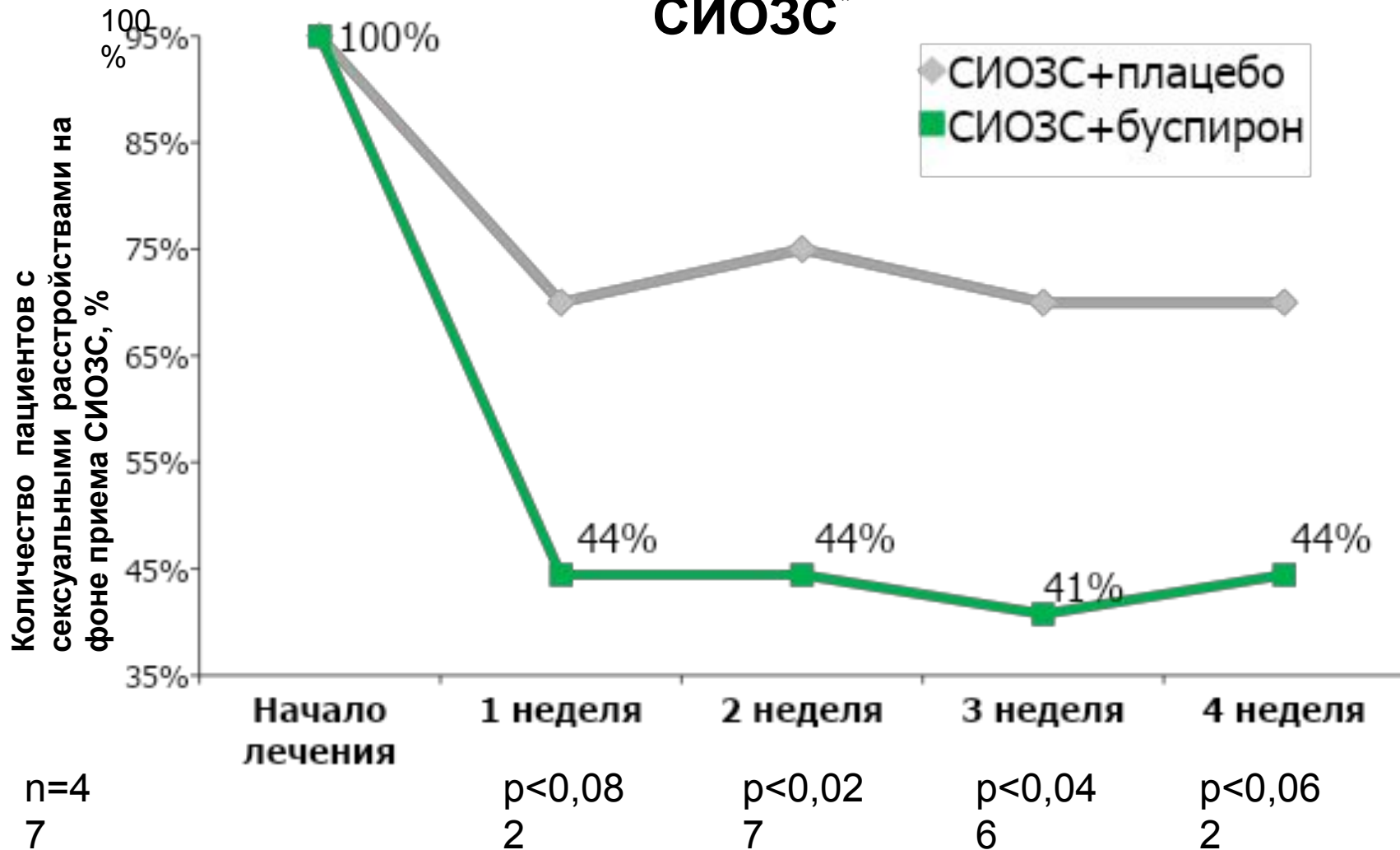
1

- До лечения (монотерапия СИОЗС, 6 недель)
- После лечения (СИОЗС+бупирон, 4 недели)

Курс лечения:

- бупирон = 15-30 мг/сут, 4 нед.
- СИОЗС, 4 нед.:
пароксетин=20-30 мг/сут
или циталопрам=20-40 мг/сут
или флуоксетин=20-40 мг/сут

Буспирон улучшает сексуальные функции у 56-59 % пациентов обоего пола с сексуальными расстройствами, возникшими на фоне приема СИОЗС*



*Landen. M. Effect of Buspirone on Sexual Dysfunction in Depressed Patients Treated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.. Journal of Clinical Psychopharmacology 1999 (19): 268-271

Препараты двойного действия

- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
- дулоксетин (симбалта)
- венлафаксин
- милнаципран (иксел)

Противобололевое действие **Венлафаксина** (Cochrane)

- Стимуляция действия антиноцицептивной системы (серотонин, норадреналин)
- Снижение стресс-индуцированной гиперактивности ГН системы
- усиление действия эндогенных опиоидных пептидов
- снижение токсического влияния ГЛЮТОМАТА на нейроны



ВАЛЬДОКСАН

- антидепрессант с новым механизмом действия
- является агонистом МТ1- и МТ2-мелатониновых рецепторов
- антагонист 5-НТ2С-серотониновых рецепторов (снижение тревоги, аппетита, выброс дофамина и норадреналина)

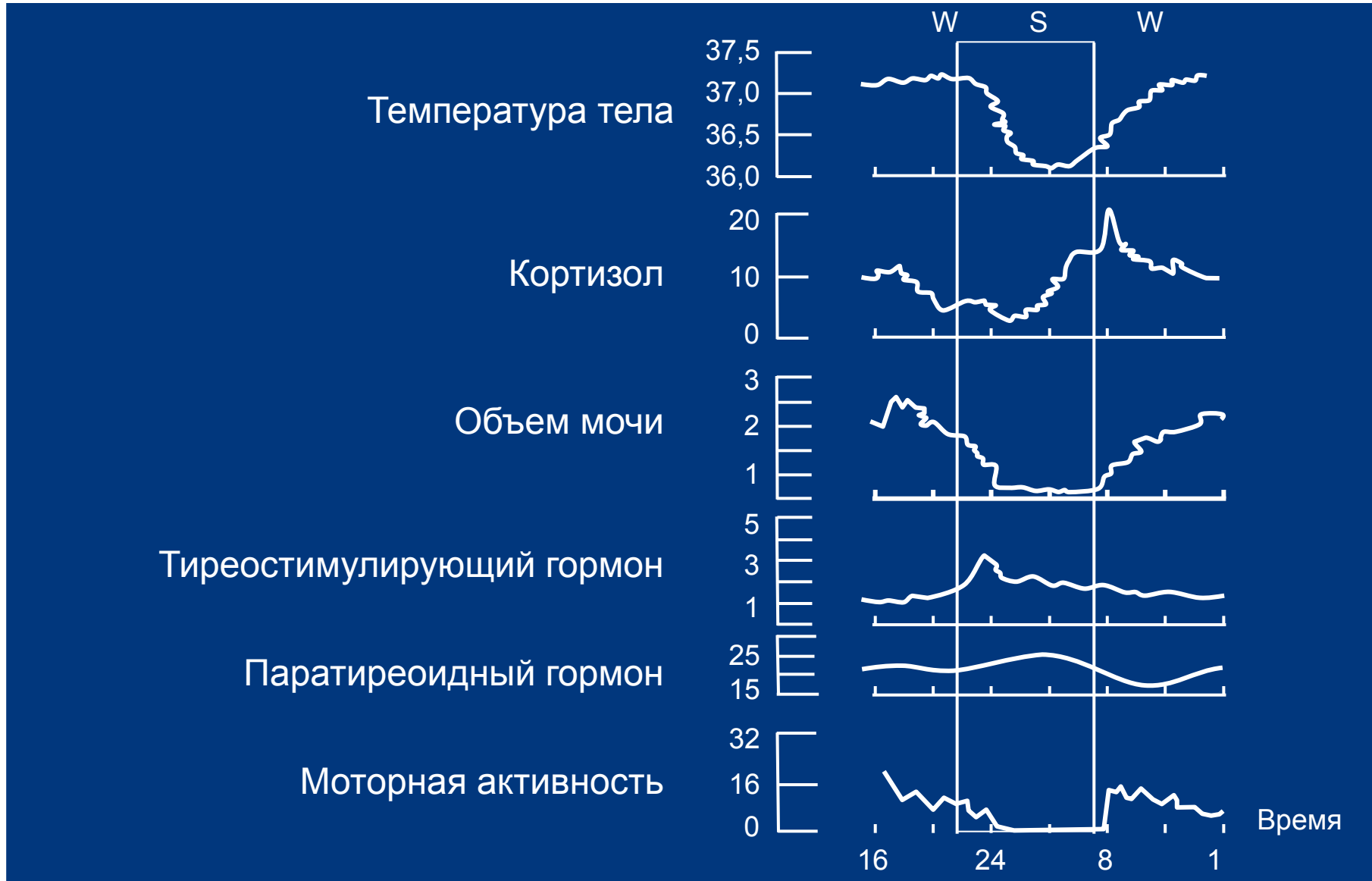
Хронобиология мозга

КТО ПО СКОЛЬКУ СПИТ

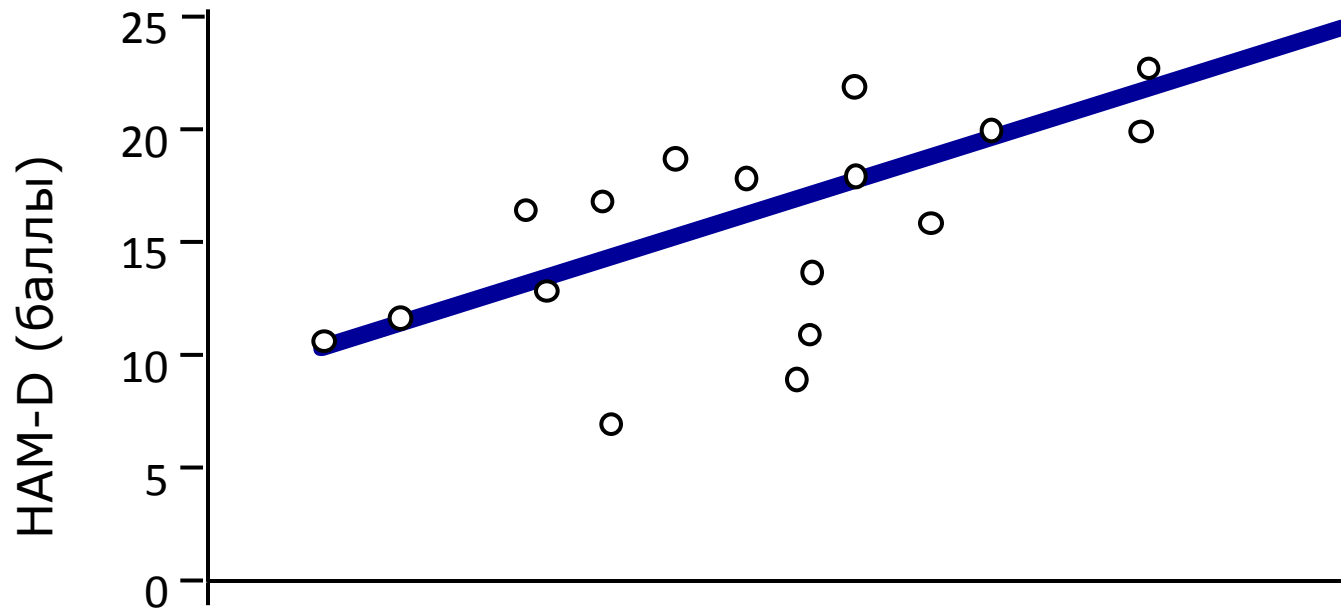


1. Фундаментальное свойство живых организмов
2. Прогнозируемый гомеостаз: соответствие периодов отдыха/активности и функционирования геофизическим суткам
3. Каждая физиологическая и психическая функция человека варьирует в зависимости от времени суток

ЦИРКАДИАННЫЕ РИТМЫ ЧЕЛОВЕКА



ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ДЕПРЕССИИ И ВЫРАЖЕННОСТИ СМЕЩЕНИЯ ЦИРКАДИАННЫХ РИТМОВ



Степень выраженности уплощения циркадианных ритмов

$$r_s = -0.61, P = 0.01$$

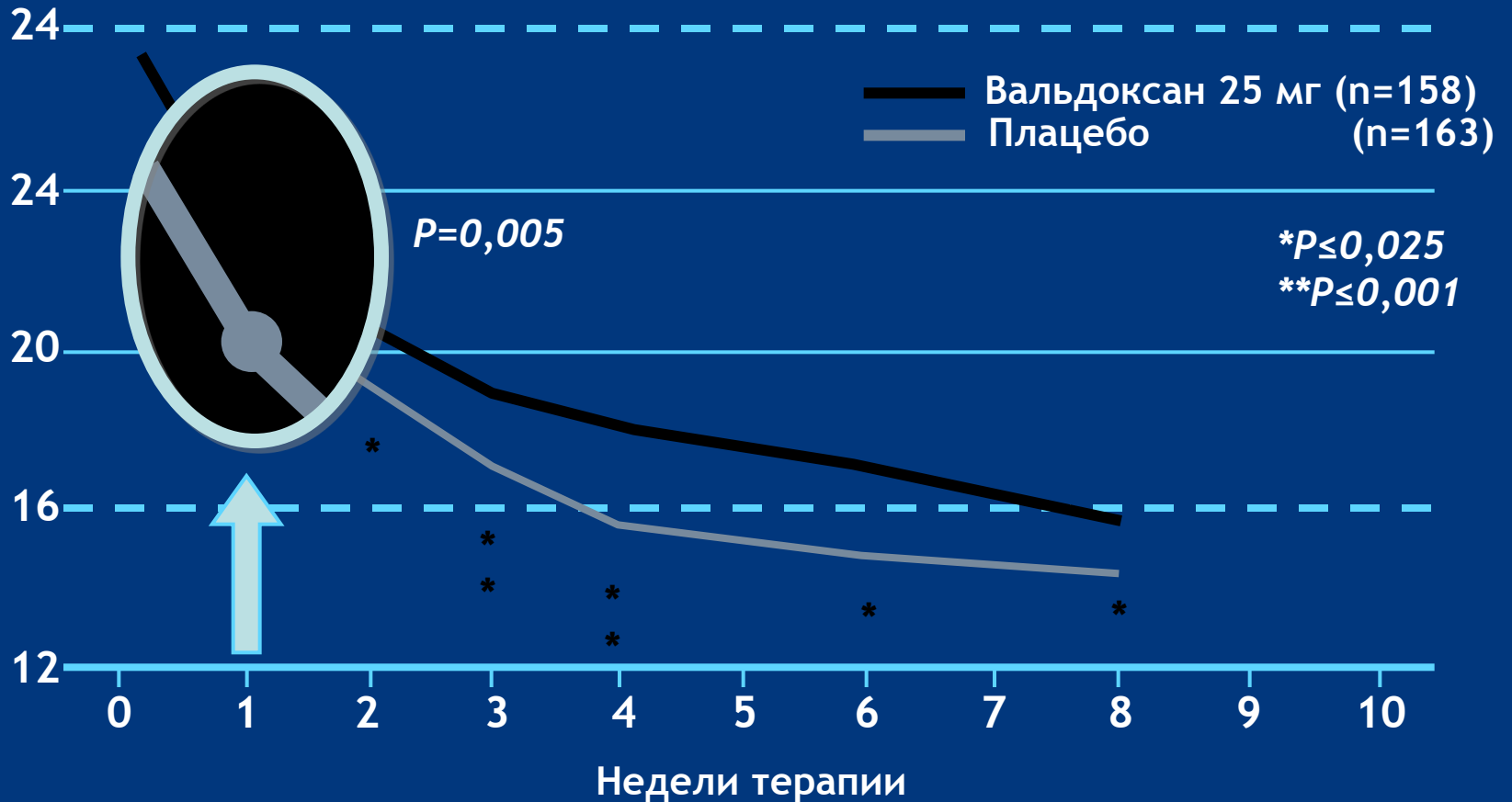
РЕЦЕПТОРНЫЙ ПРОФИЛЬ ВАЛЬДОКСАНА

Антагонист	Агонист
5-HT _{2c} рецепторы	Мелатонинергические рецепторы
	MT ₁ IC ₅₀ 1,3x10 ⁻¹⁰
	MT ₂ IC ₅₀ 4,7x10 ⁻¹⁰
IC ₅₀ 2,7x10 ⁻⁷ 5-HT _{2c}	

- ▶ Незначимый аффинитет к другим рецепторам и переносчикам
- ▶ Без снижения активности 5-HT_{1A} рецепторов
- ▶ Специфичное повышение NA и DA во фронтальной коре
- ▶ Нормализация нарушенных циркадианных ритмов
- ▶ Без влияния на внеклеточные уровни серотонина

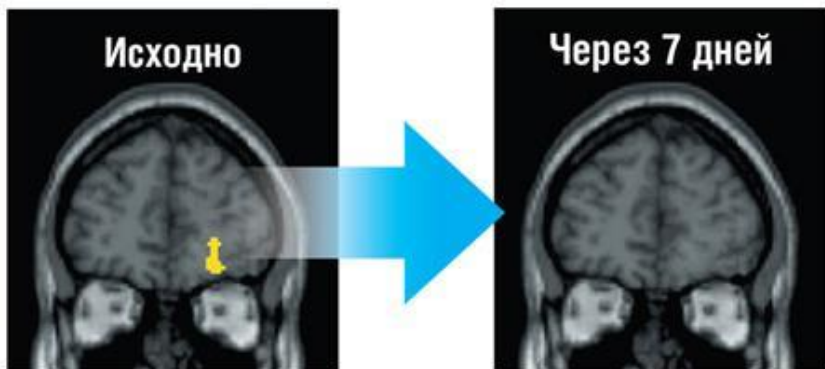
БЫСТРЫЙ АНТИДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ С ПЕРВОЙ НЕДЕЛИ ТЕРАПИИ

Суммарный балл шкалы HAMD-17

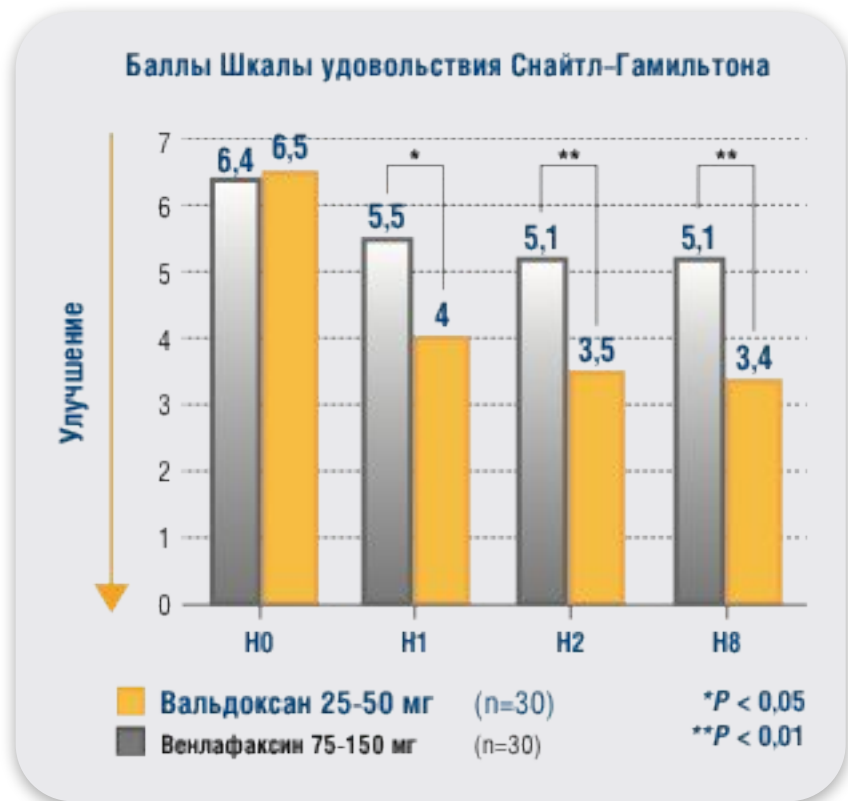




БЫСТРЫЙ антидепрессивный эффект подтвержден методом нейровизуализации



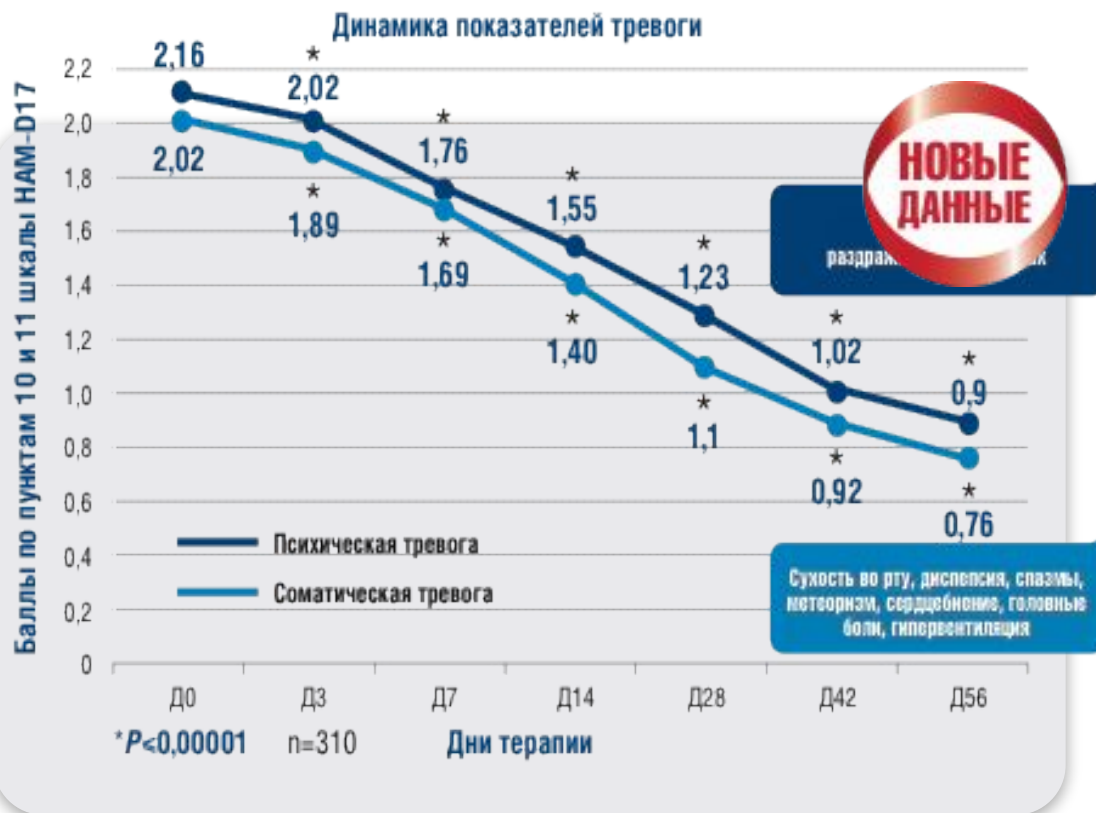
- Уже с 1-й недели редукция ангедонии быстрее, чем у других антидепрессантов
- Пациенты начинают снова испытывать интерес и удовольствие



Вальдоксан®

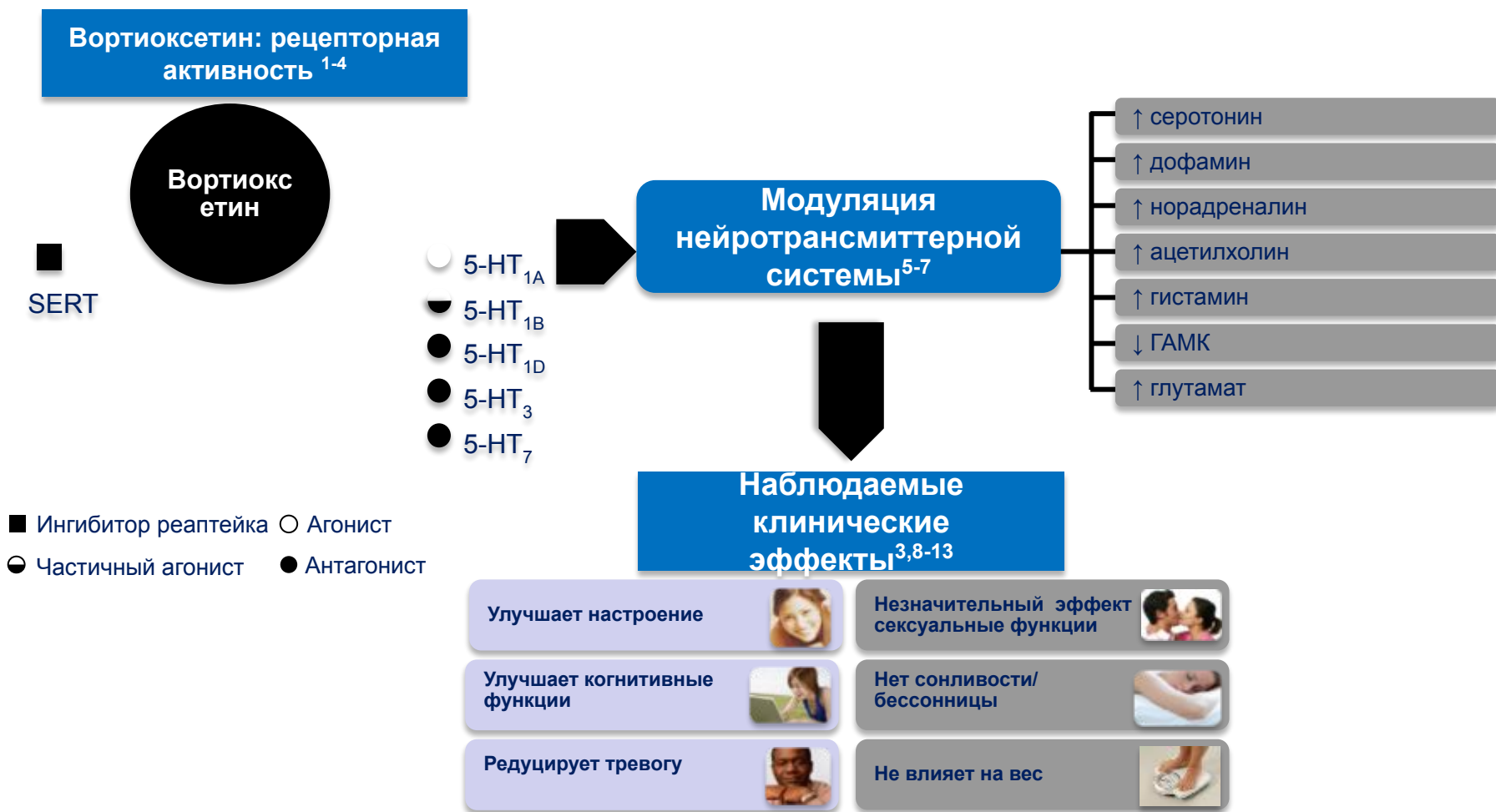
Агомелатин 25 мг

БЫСТРОЕ и ЭФФЕКТИВНОЕ воздействие на тревогу



- С 1-й недели достоверно купирует уровень психической и соматической тревоги
- Позволяет избежать дополнительного назначения транквилизаторов
- Улучшение засыпания и сохранение активности в течение дня

БРИНТЕЛЛИКС (ВОРТИОКСЕТИН) – НОВЫЙ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ АНТИДЕПРЕССАНТ С ОТЛИЧНЫМ ОТ ДРУГИХ АД ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ПРОФИЛЕМ



1. Bang-Anderson B, et al. *J Med Chem.* 2011;54:3206-3221; 2. Mørk A, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;340:666-675; 3. Vortioxetine EPAR; 4. Westrich L, et al. Poster at IFMAD 2012; 5. Mørk A, et al. Poster at ECNP 2011; 6. Pehrson A, et al. Poster at ECNP 2013; 7. Mørk A, et al. Poster at APA 2013; 8. Alvarez E, et al. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15:589-600; 9. Katona C, et al. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27:215-223; 10. Baldwin DS, et al. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22:482-491; 11. Henigsberg N, et al. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:953-959; 12. Boulenger JP, et al. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29:138-149; 13. Bidzan L, et al. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22:847-857.

Правила назначения антидепрессантов

- Учет побочных действий препарата
- Поведенческая токсичность
- Синдром отмены
- Отсутствие привыкания
- Предшествующий опыт пациента
- Межлекарственные взаимодействия
- Степень токсичности препарата

Оценка эффективности терапии

«Ответ»

Степень улучшения (% от исходного базового уровня) дифференцирует респондеров - нонреспондеров

Интермиссия/ ремиссия

Полная/частичная редукция симптоматики (снижение тяжести симптомов до нижних пороговых значений)

Ремиссия – более строгий стандарт – «поднимает планку» оценки эффективности терапии в соответствии с критерием достижения длительной и стойкой стабилизации состояния

«Ответ» на терапию vs. ремиссия



Повышение риска рецидива



Резистентность к терапии



Стойкое нарушение социального функционирования



Ухудшение прогноза коморбидных психических и соматических заболеваний



Повышение суицидального риска

Повторяемость депрессии и рекуррентность

Повторяемость депрессивных жалоб является фактором риска для развития очередного (рекуррентного) эпизода

Последующий эпизод по своим клиническим проявлениям тяжелее предыдущего рекуррентного эпизода.

Преждевременное прерывание приёма антидепрессантов увеличивает риск повторяемости и рекуррентности депрессии.

Преждевременное прерывание курса антидепрессантов является фактором риска развития резистентной депрессии.

Solomon et al. Am.J.Psychiatry. 2000.

Reynolds et.al. Am.J.Psychiatry. 1996.

Viguera et al. Harv. Rev. Psychiatry/1998

Жизнь – как зебра, то полоса черная, то белая...
Если только не идти вдоль...



Спасибо за внимание!