

# 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

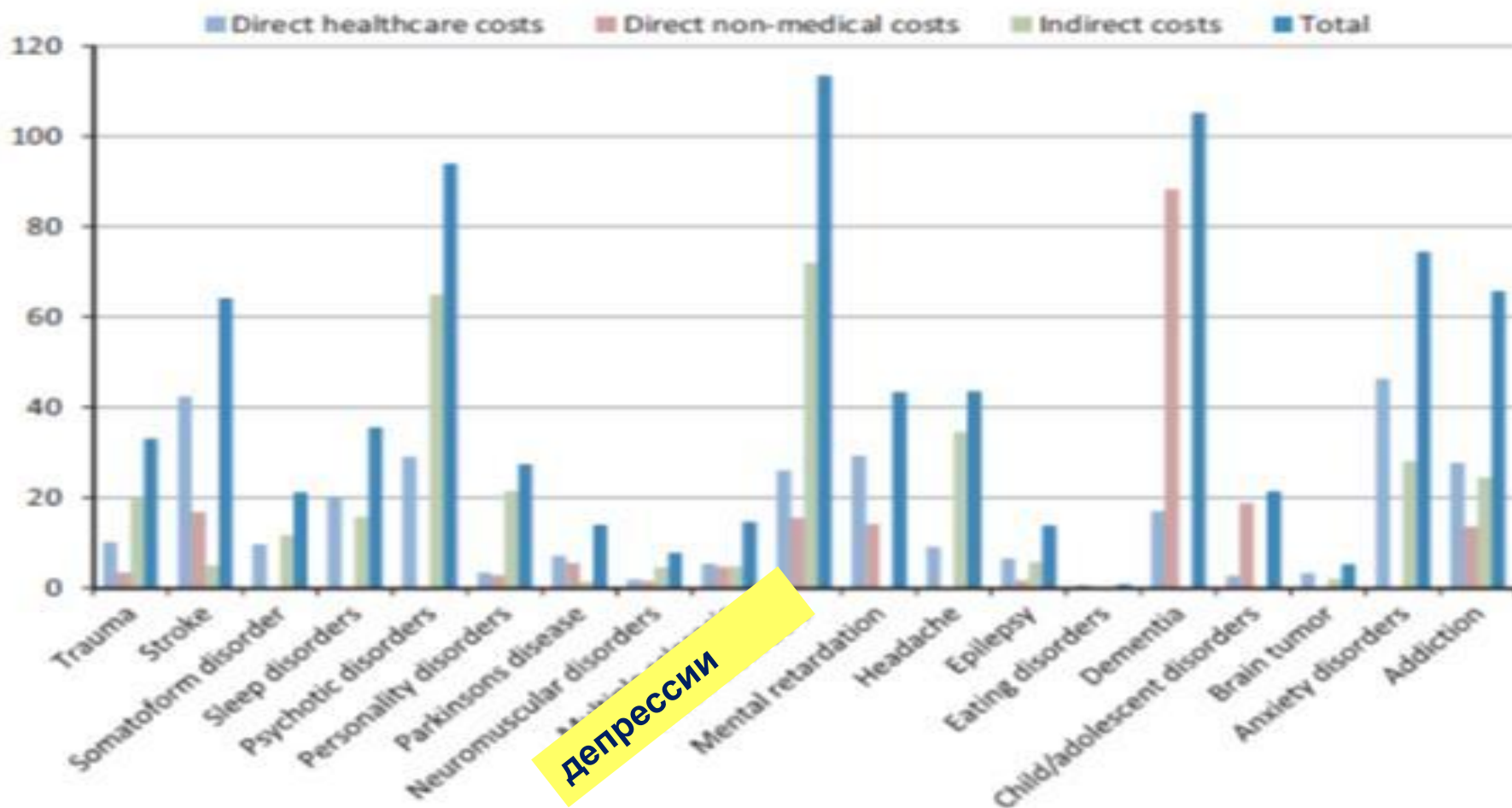
(ВОЗ 2001)

# 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) расстройства

# «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

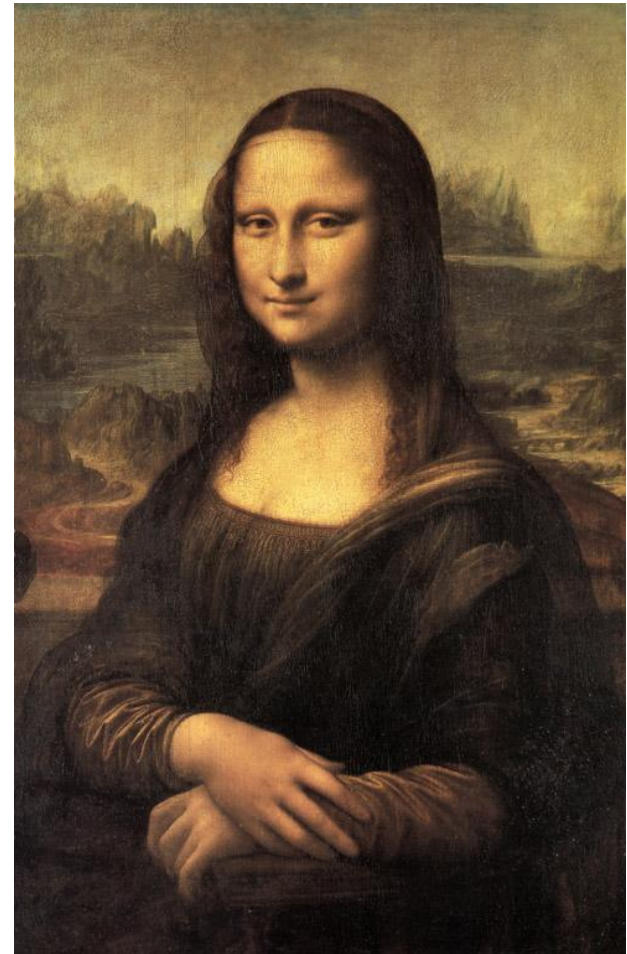
# Факторы, повышающие вероятность депрессии у пациентов в общемедицинской сети

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

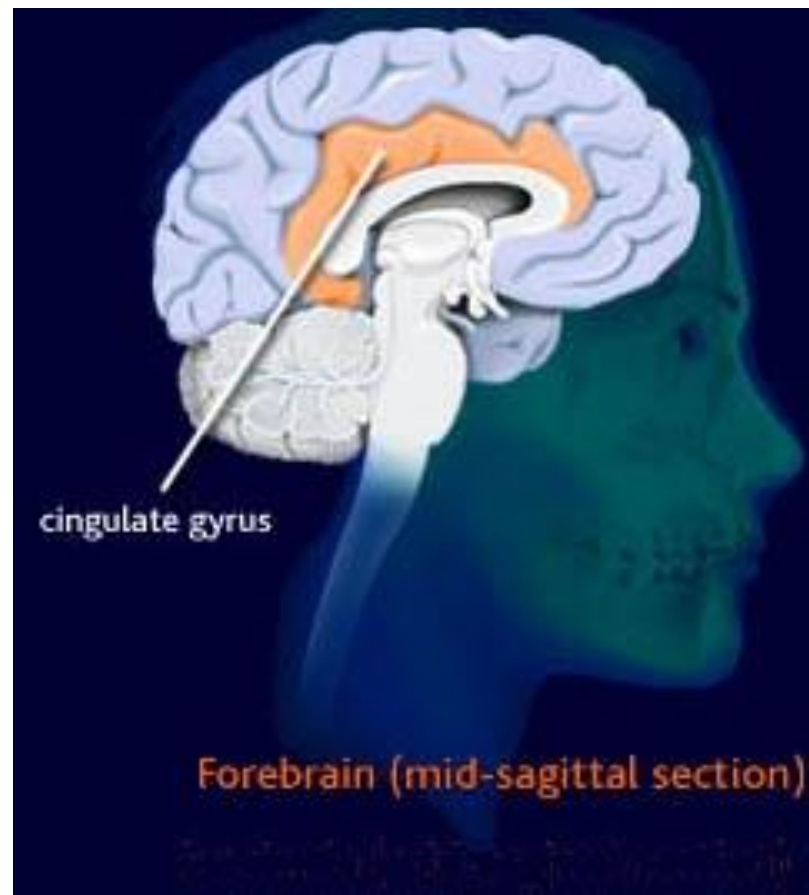
# Свёртываемость у больных с ИБС и депрессией

- В 12 раз повышается активность тромбоцитарного фактора IV
- В 4 раза повышается уровень маркёра «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

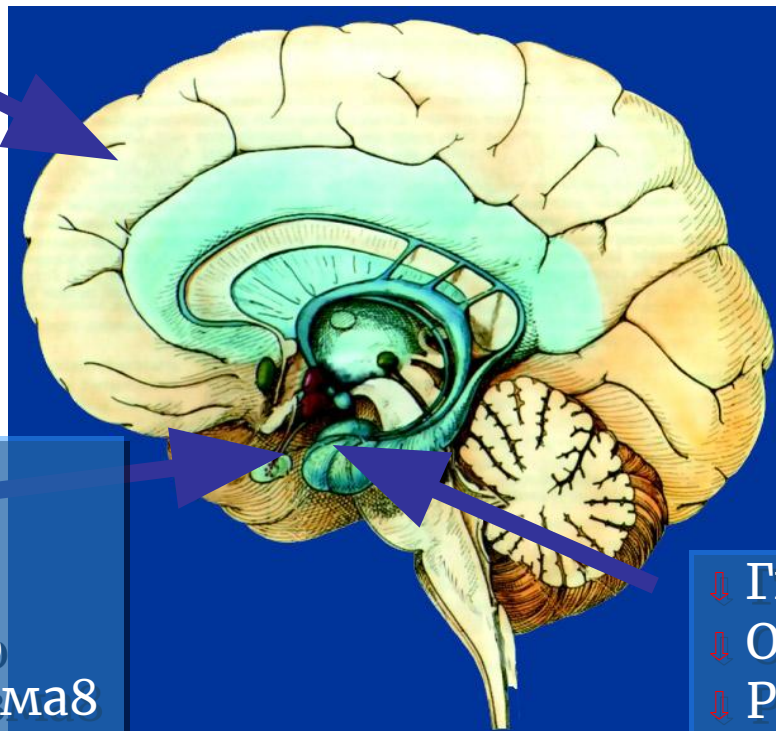
Префронтальная  
кора:

- ↓ Объем<sup>4</sup>
- ↓ Объем и плотность нейронов<sup>5,6</sup>
- ↓ Плотность глии<sup>5,6,7</sup>

Изменение

↓ Миндалевидное тело:

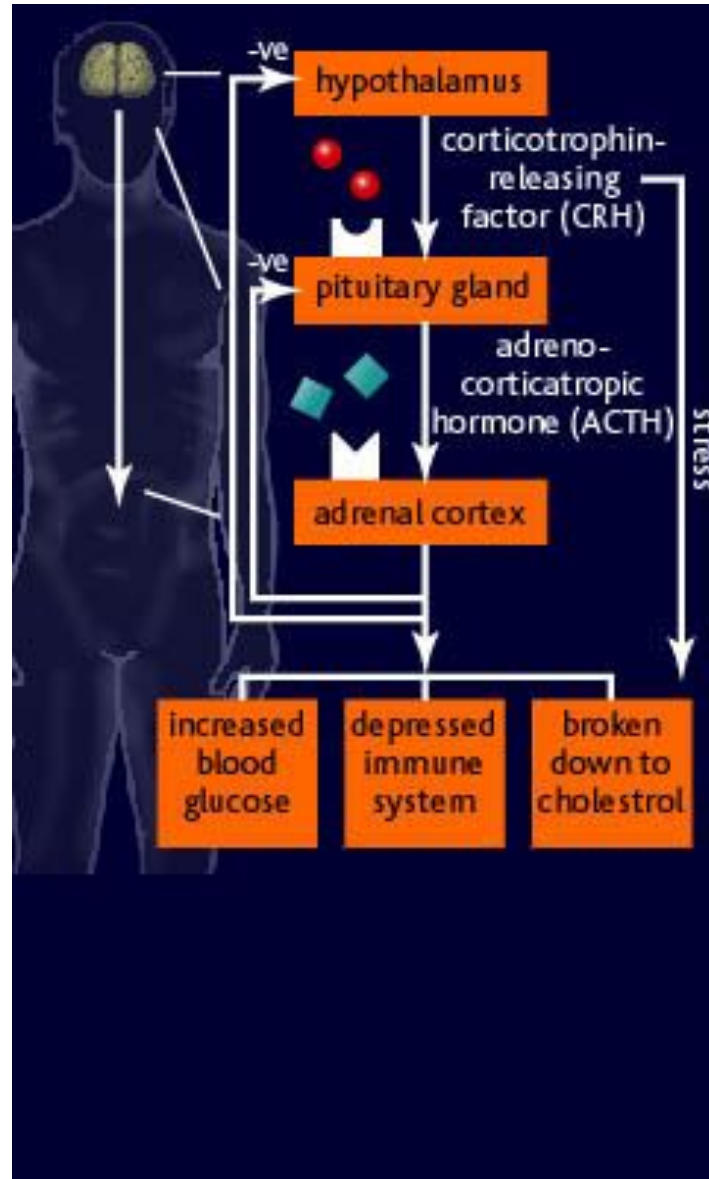
- ↓ Объем<sup>9,10</sup>
- ↓ Плотность глии<sup>3</sup>
- ↓ Изменение мозгового кровотока и метаболизма<sup>8</sup>



↓ Гиппокамп:  
↓ Объем<sup>1,2</sup>  
↓ Размер  
нейронов<sup>3</sup>

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

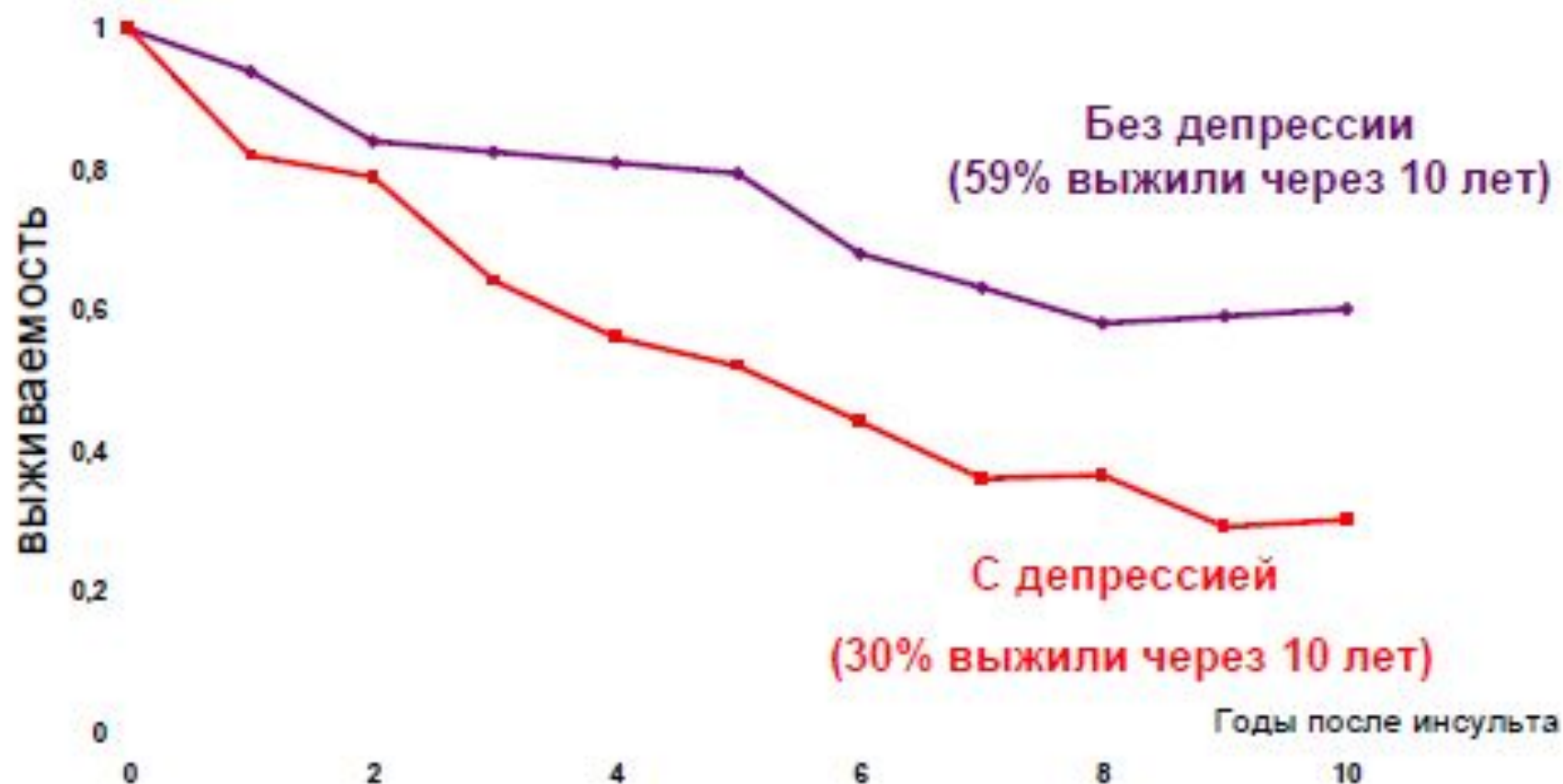
- **ПИД ухудшает когнитивные функции**
  - Fruehwald S, Gatterbauer E, 2003
  - Starkstein, S.E., Robinson, R.G., 1988
- **Постинсультная депрессия (ПИД) повышает риск смертности после инсульта**
  - Jorge RE, Robinson RG, 2003; Everson, S. A., Roberts, R. E., 1998
- **18 лет наблюдения: Депрессия ассоциируется 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.

*(Mehvar S., Valaie R., Okoufi 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

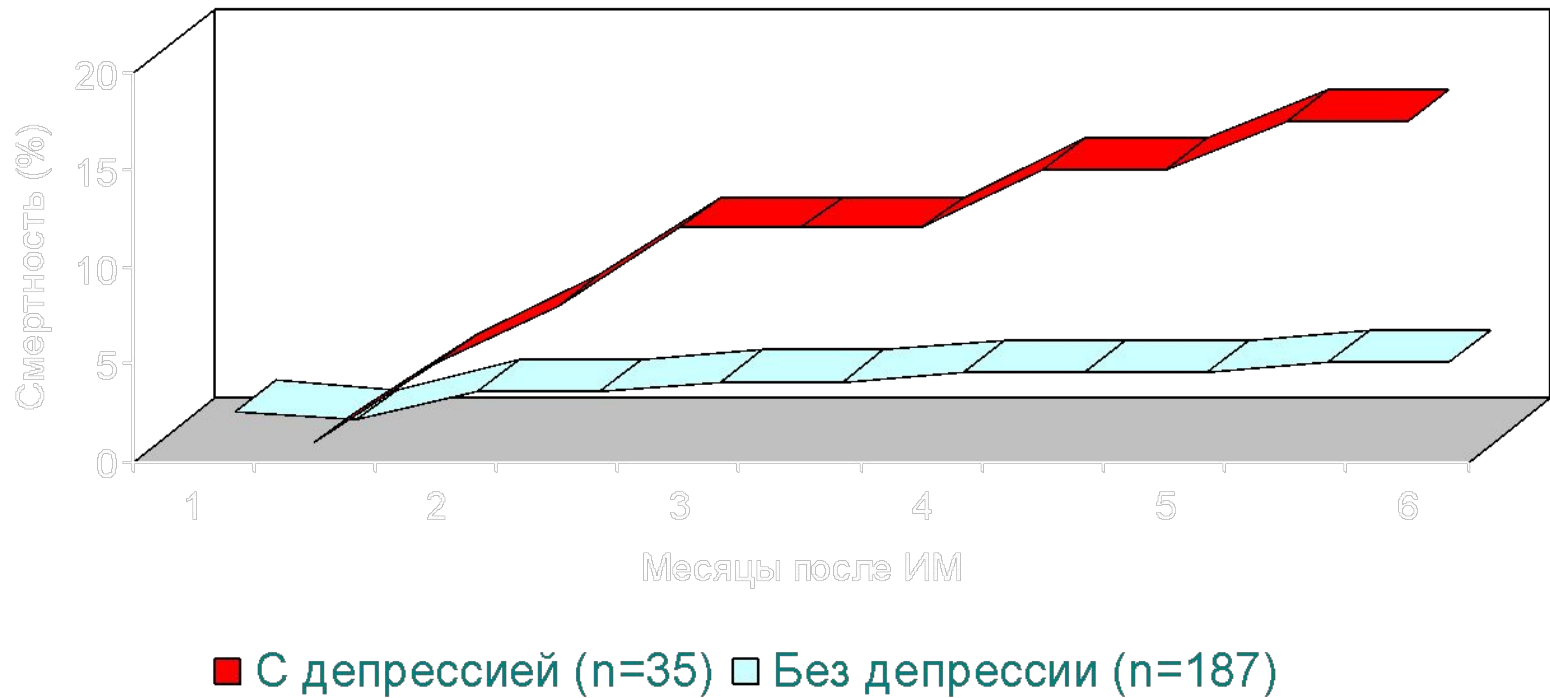
- **Симптомы депрессии являются фактором риска кардиоваскулярных заболеваний**
  - Davies SJC, Jackson PR, 2004
- **Относительный риск инсульта повышается при наличии депрессии**
  - Whyte EM, 2004
  - Ostir GV., 2001
  - Ohira T, Iso H, 2001

# 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



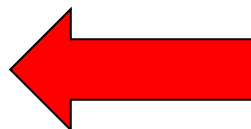
# Показатели смертности после инфаркта миокарда



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

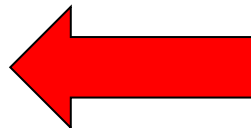
# Депрессия как фактор риска развития инсульта

★ Повышенное артериальное давление



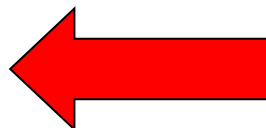
Депрессия увеличивает риск развития гипертензии в течение 5 лет  $\approx$  в 2 раза [Davidson et al, 2000]

★ Мерцательная аритмия и другие заболевания сердца



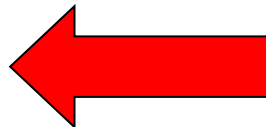
Депрессия в 2,7 раз повышает риск рецидива фибрилляции предсердий после кардиоверсии [Lange et al, 2007]

★ 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

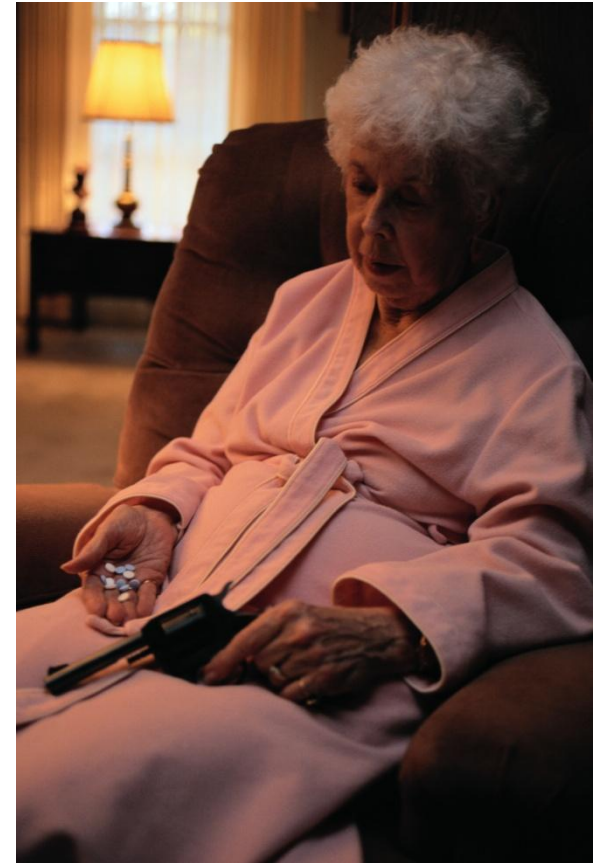
# Терапия депрессии при SD

- 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:

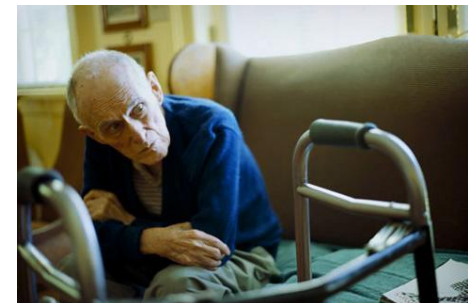
## Деменции

- 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

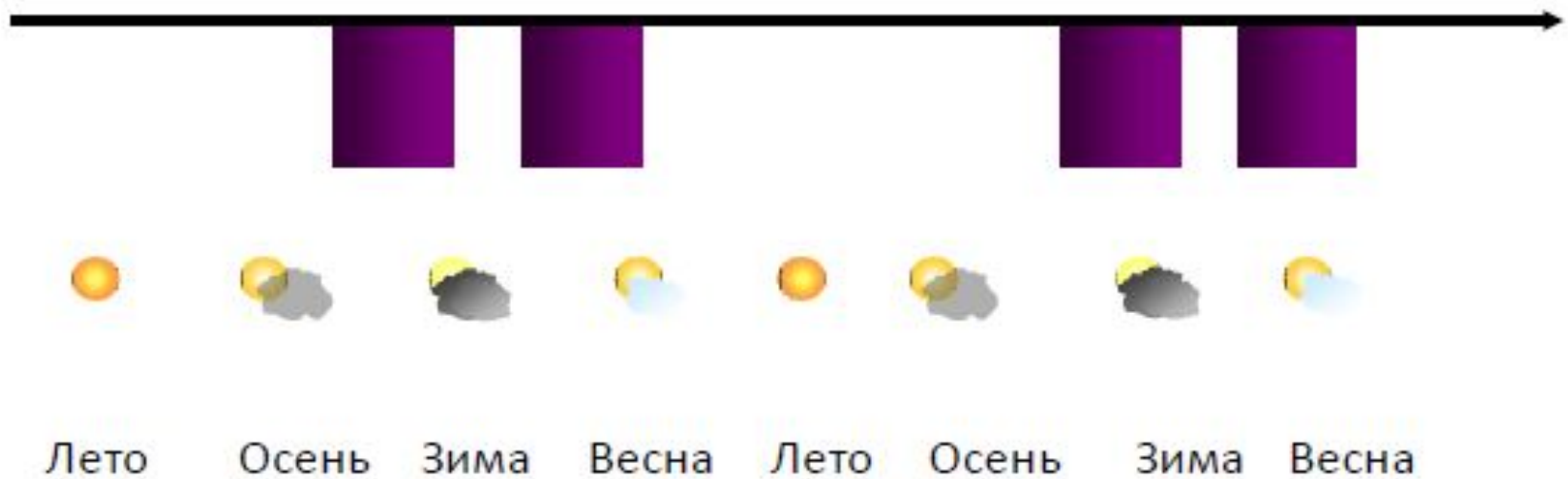


# Терапевтическая тактика при сочетании когнитивных и аффективных нарушений

- ❖ 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.

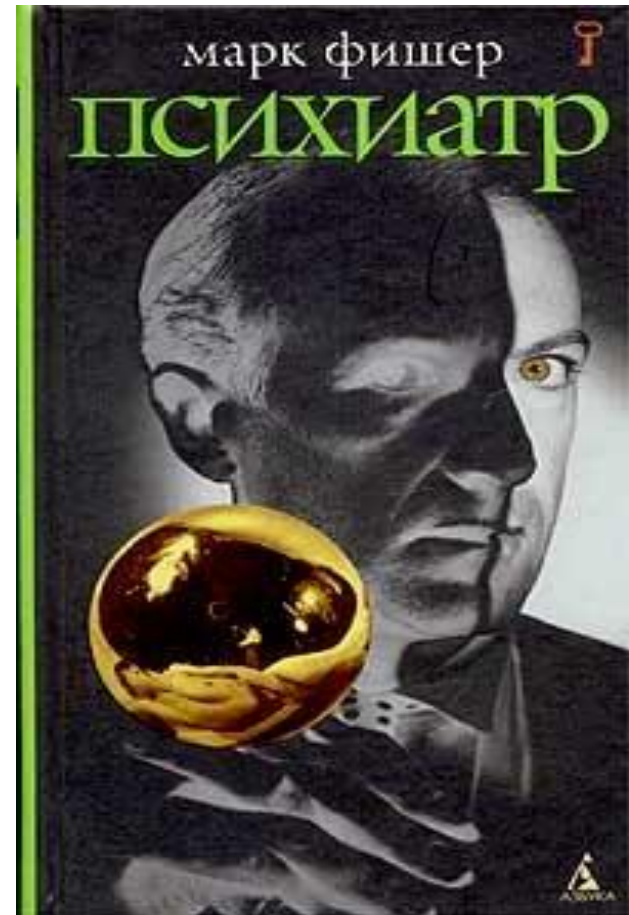


Руководство по первичной медико-санитарной помощи, 2007г, с . 1051

...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

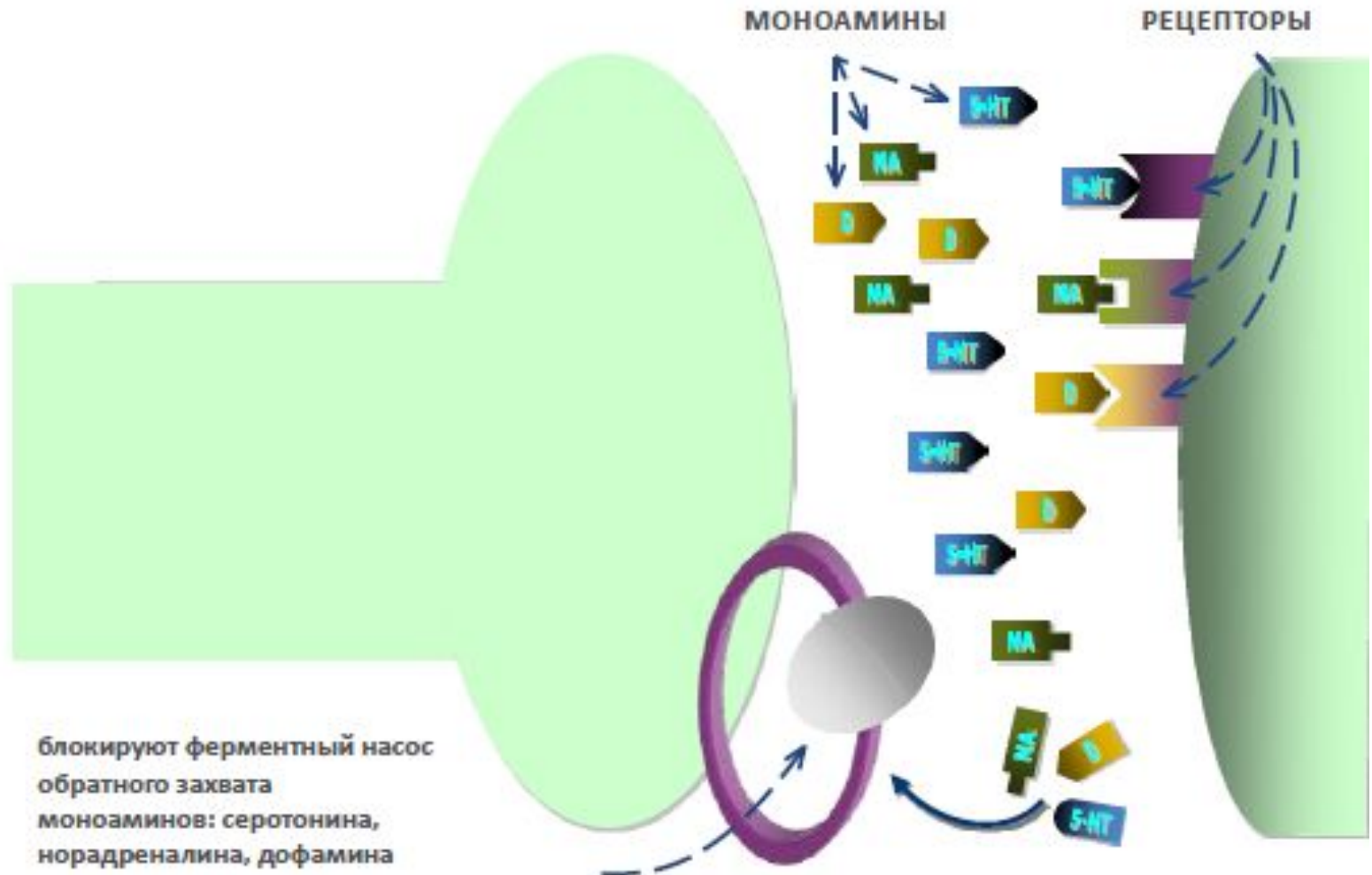
## IV генерация

- Антагонист мелатонина (вальдоксан)

## V генерация

- Вортиоксетин (бринтеликс)

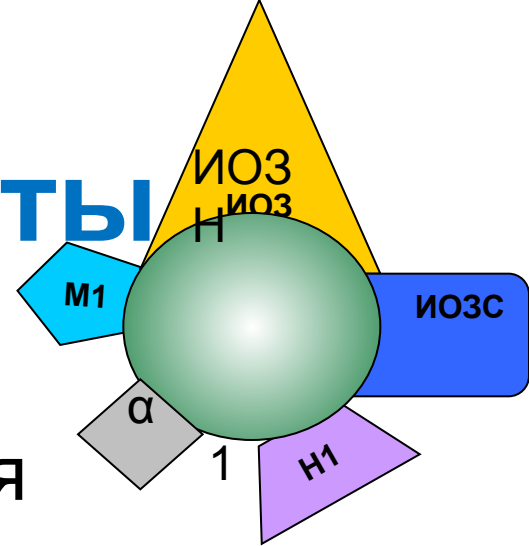
# Рост концентрации моноаминов под влиянием действия антидепрессантов



# Трициклические антидепрессанты

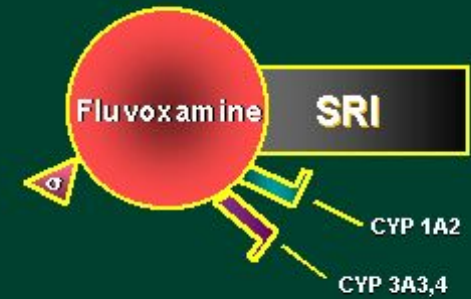
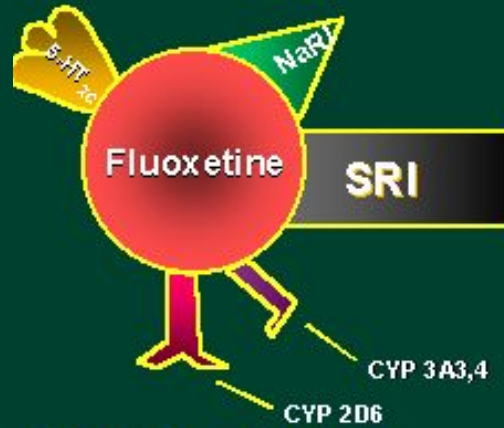
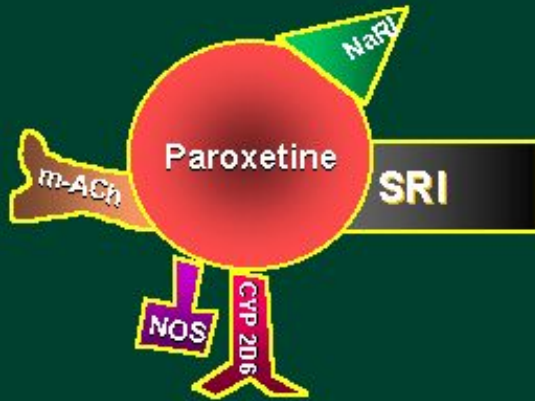
- Золотой стандарт в лечении депрессии
- Наиболее мощные антидепрессанты
- Много побочных эффектов
  - Антигистаминный: дневная седация
  - Антихолинергический: мидриаз, сухость во рту, увеличение массы тела
  - Ортостатическая гипотензия
  - Токсичность
- Экономически доступны

# 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

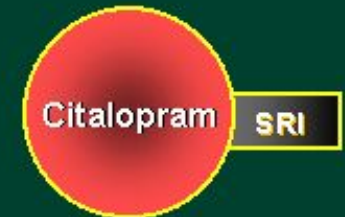
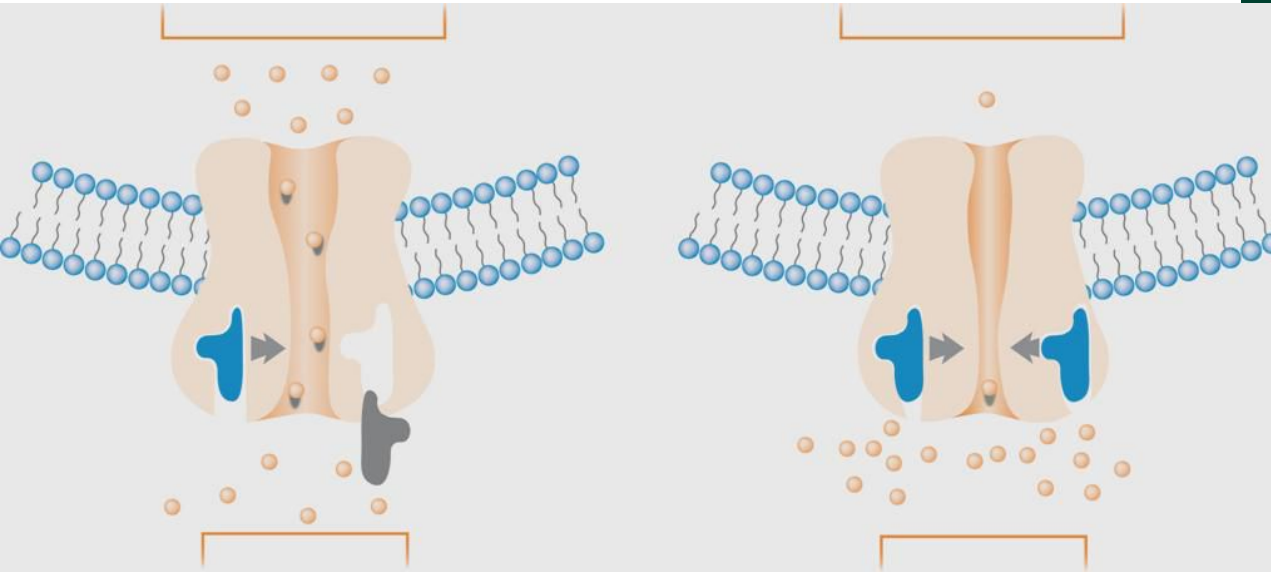
# CNO3C:



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

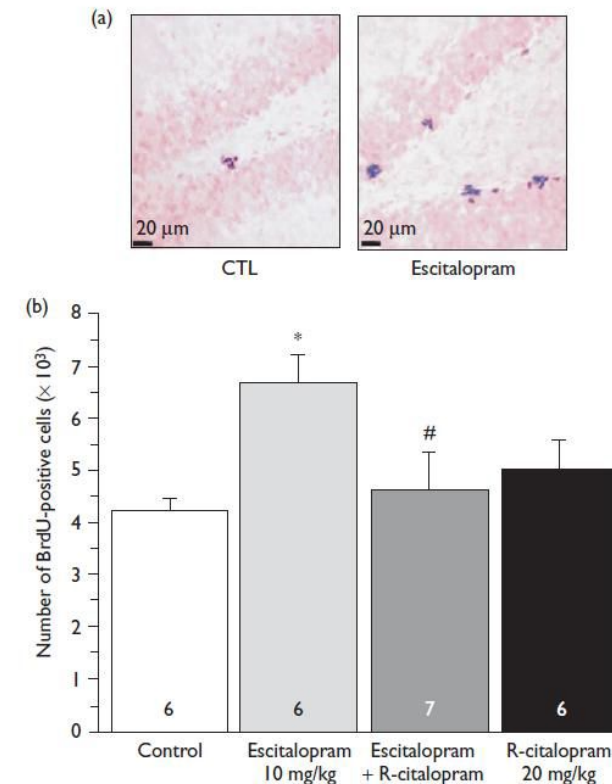
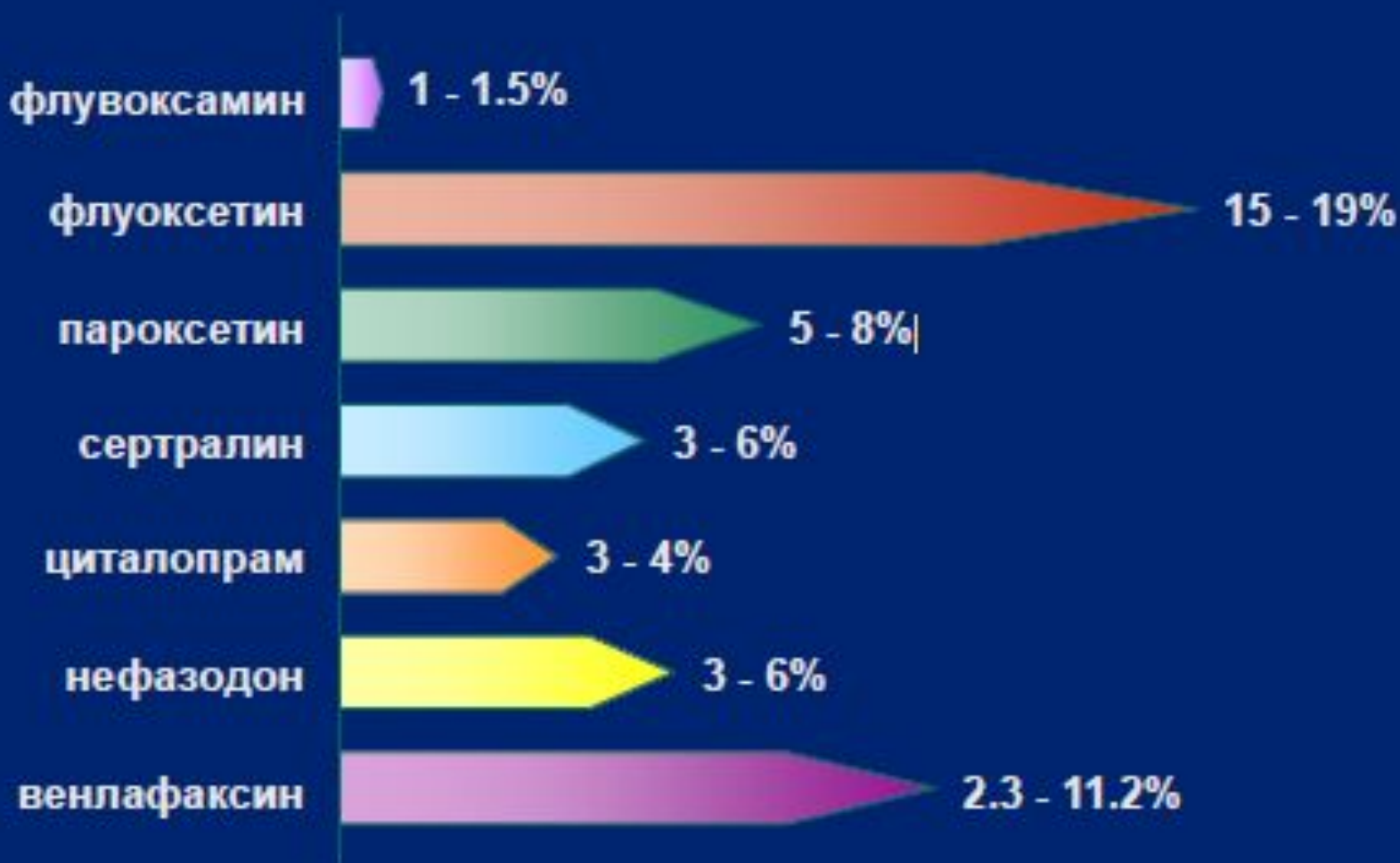


Fig. 2 Effect of a 14-day treatment with saline, escitalopram (10 mg/kg/day) and/or R-citalopram (20 mg/kg/day) on cell proliferation in the dentate gyrus of the dorsal hippocampus. (a) Photomicrographs and (b) quantification of BrdU-labeled cells 24 h after the last injection of BrdU. H, hilus; SGZ,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

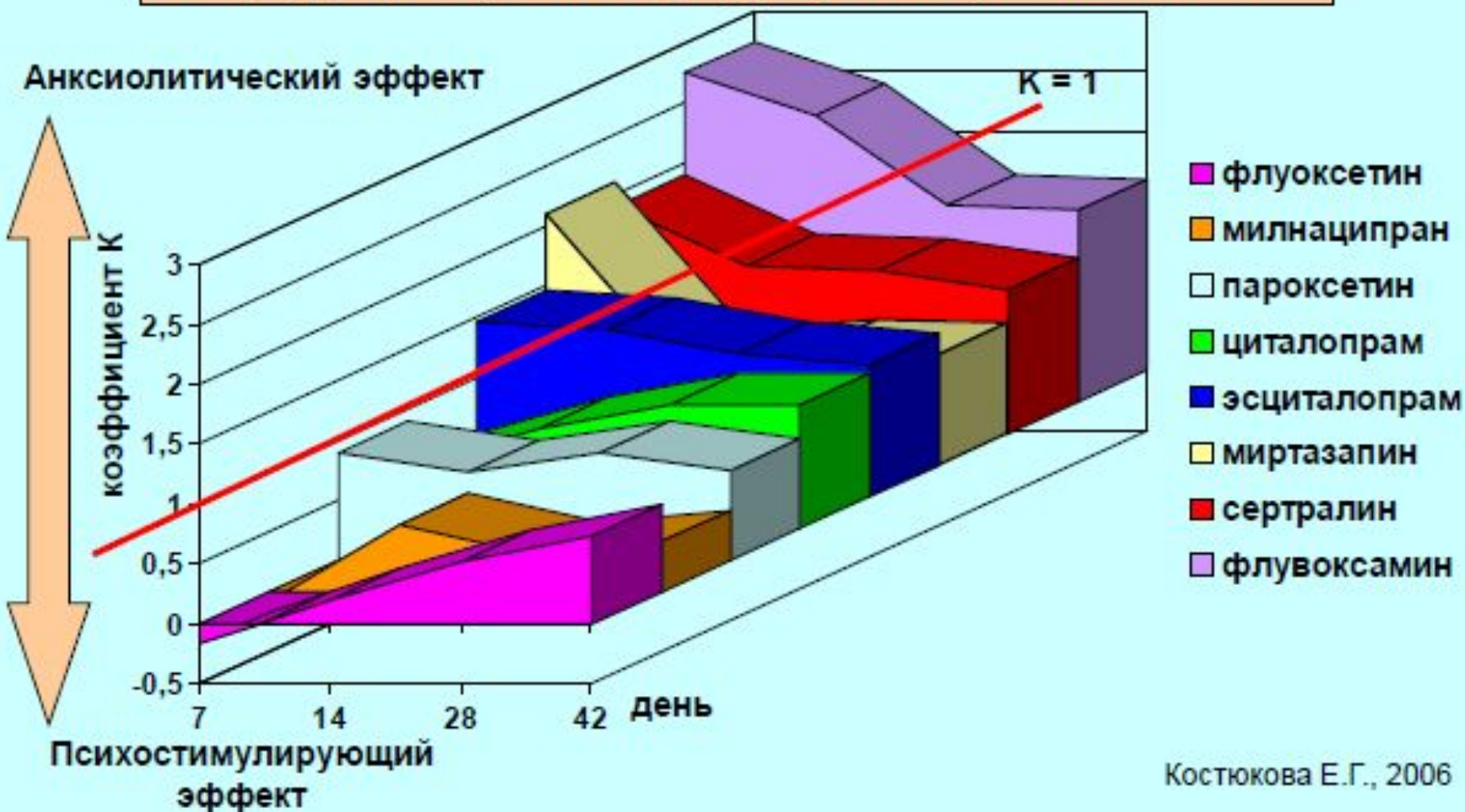
# Частота возникновения тревоги и ажитации на фоне лечения антидепрессантами<sup>1</sup>



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*

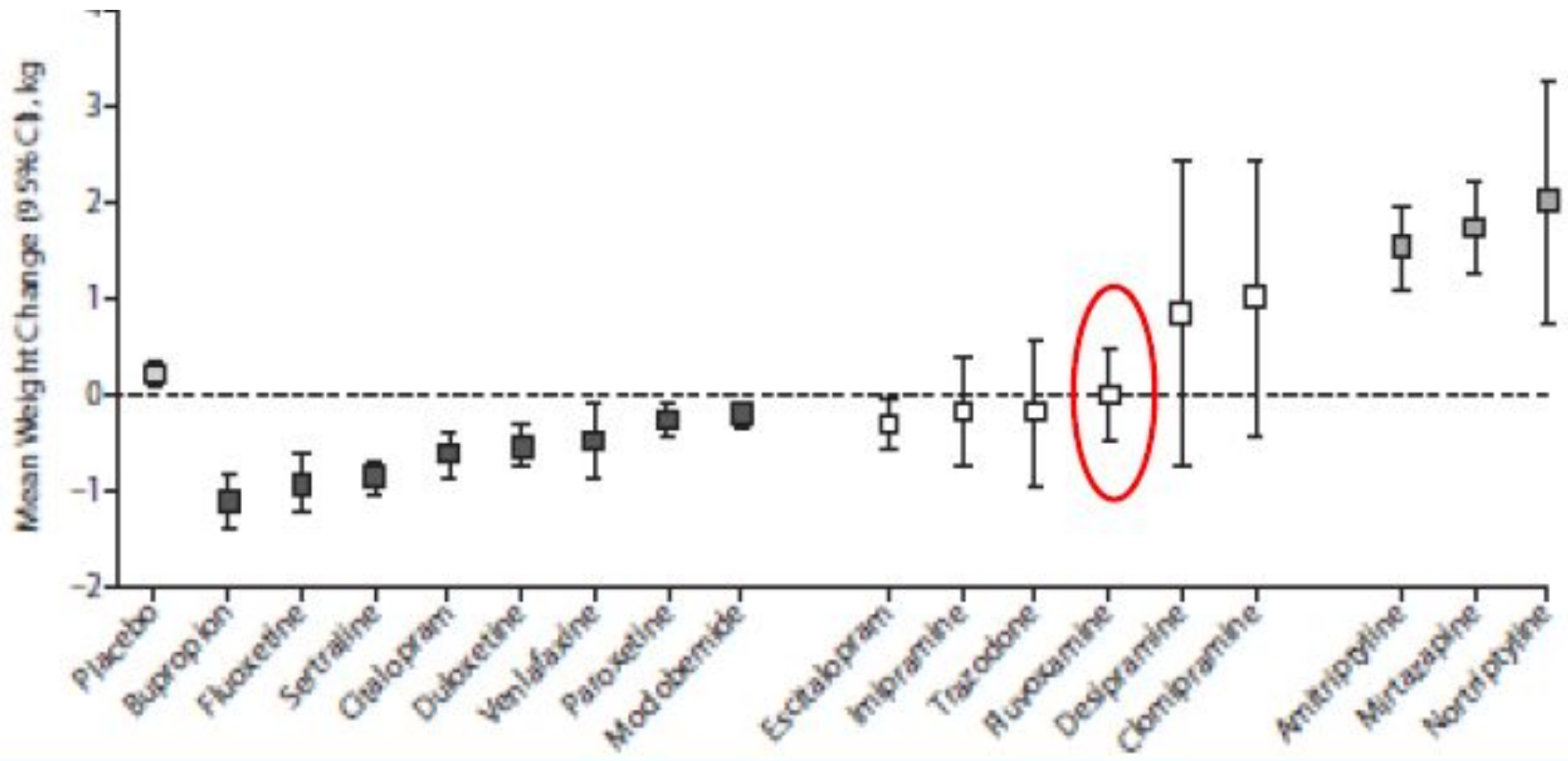
- **Частые побочные эффекты от применения СИОЗС – сексуальная дисфункция**

*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 расстройств<sup>1</sup>

-Новое, третье поколение анксиолитиков<sup>2</sup>

-Новый АТХ-класс

N05BE– азапироны

-Парциальный селективный агонист 5-HT<sub>1A</sub>

серотониновых рецепторов<sup>3</sup>

-Повышает скорость

**ТРЕВОГА**

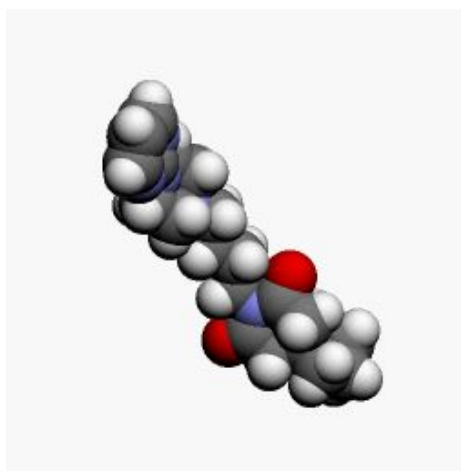
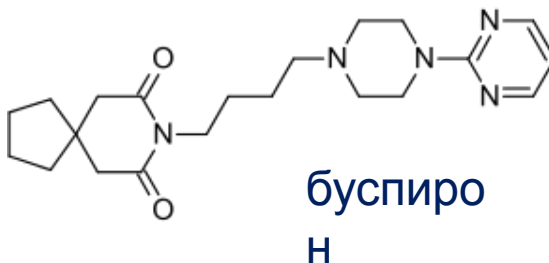
мозга<sup>3</sup>

Равен или

превосходит

бензодиазепины по анксиолитической

активности<sup>3,4</sup>



-Без избыточной сонливости и седации<sup>3,5</sup>

-Без привыкания и зависимости<sup>3</sup>

-Не потенцирует действие алкоголя<sup>3</sup>

**ДЕПРЕССИЯ**

Усиливает

антидепрессивное и уменьшает побочное действие СИОЗС<sup>3,6</sup>

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](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

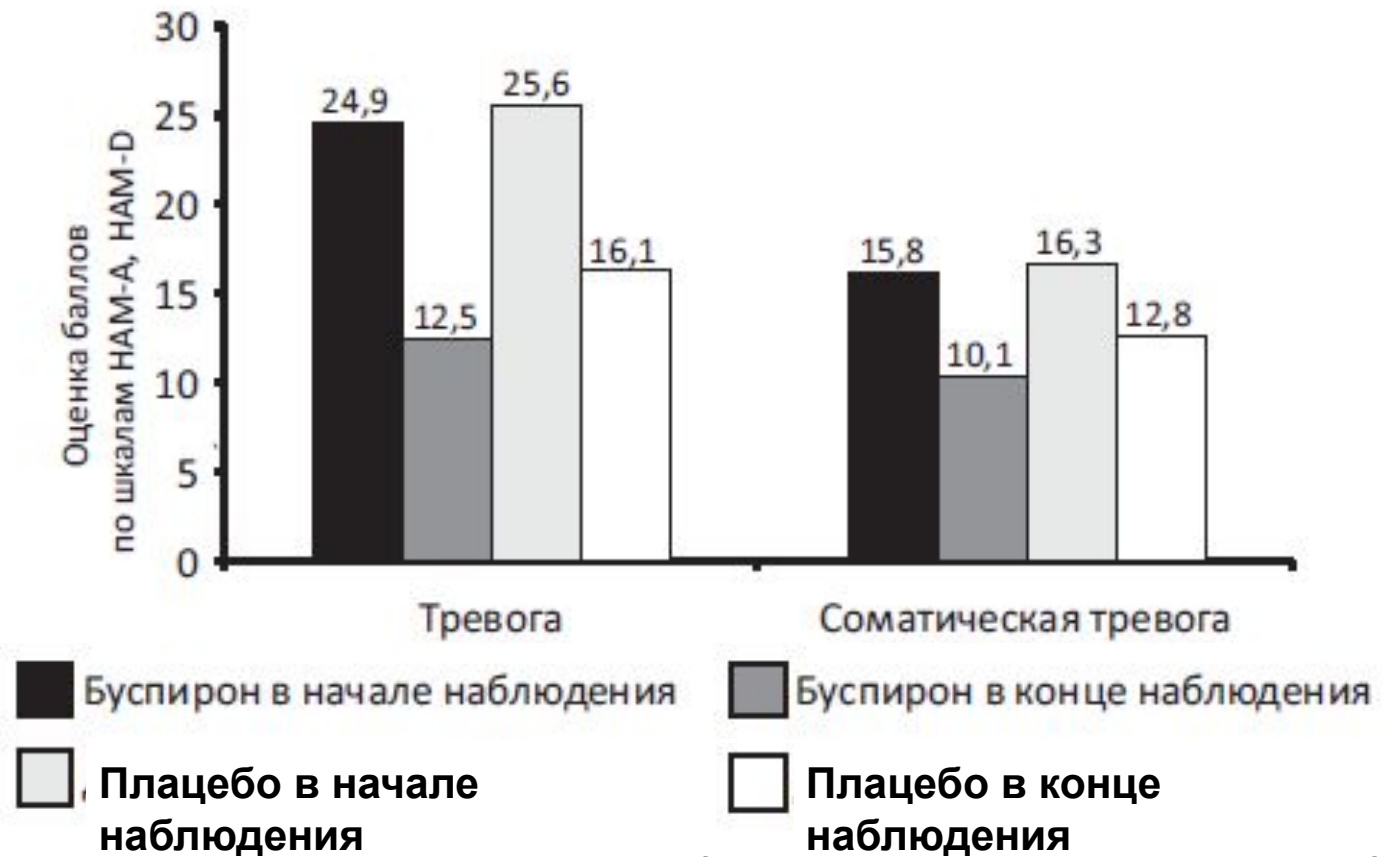
5. Newton RE, Marunycz JD, Alderdice MT, Napoliello MJ. Review of the side-effect profile of buspirone. Am J Med. 1986 Mar

# Буспирон оказывает анксиолитическое и антидепрессивное действие, нормализуя (модулируя) работу серотонинергической и дофаминергической систем<sup>1</sup>



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 депрессией<sup>1</sup>



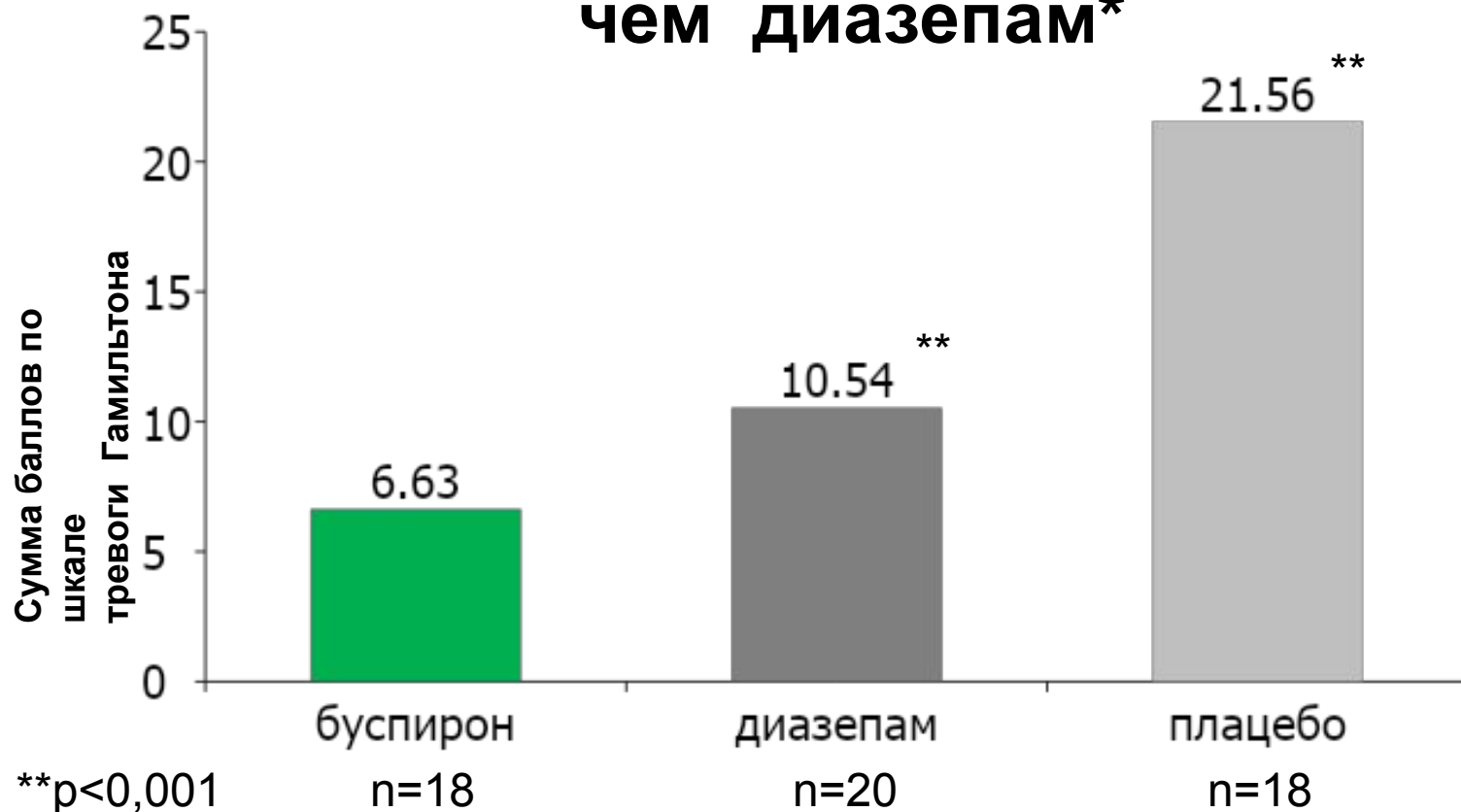
Результаты 6-недельного исследования, буспирон 15—45 мг/сут и плацебо, 162 пациента.

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

<sup>1</sup> 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\*

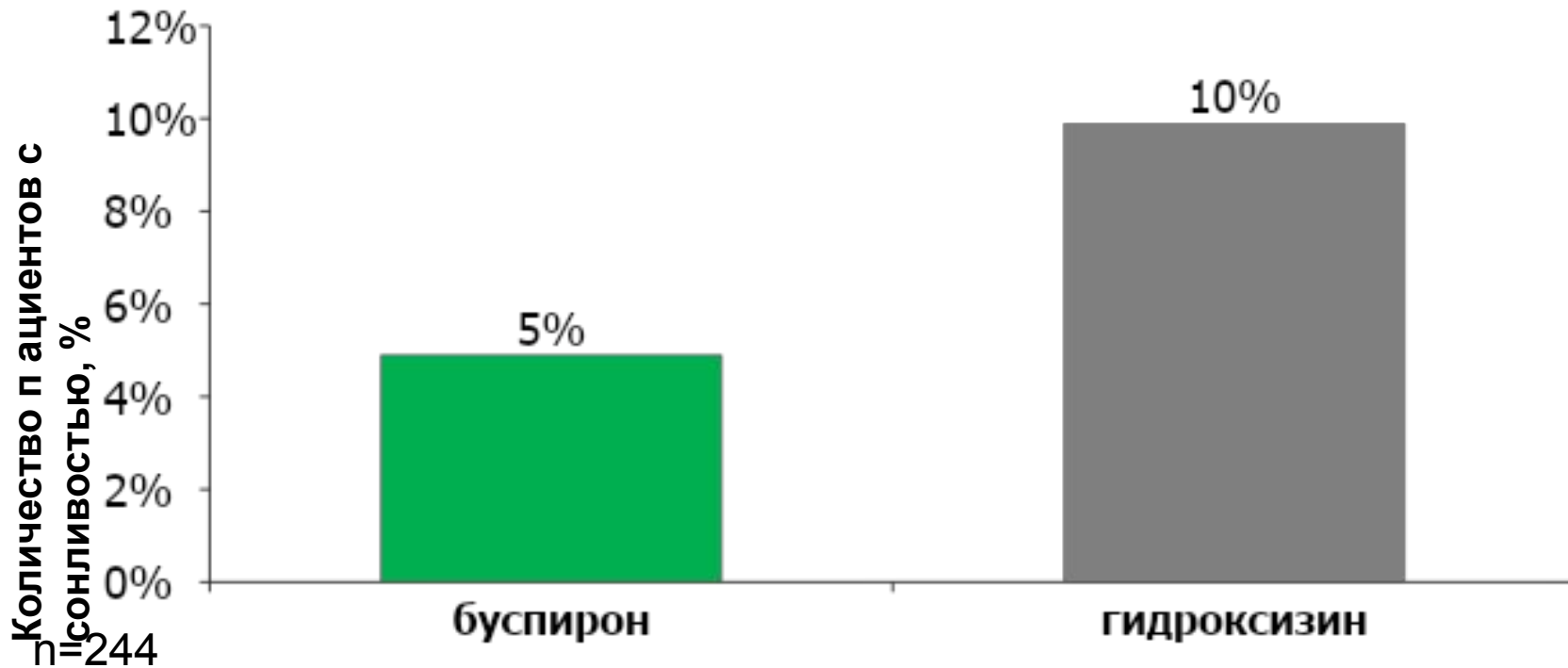


Сравнительная оценка эффективности 4-х недельной терапии пациентов с тревожными неврозами<sup>1</sup>

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

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

# Буспирон в два раза реже вызывает сонливость, чем гидроксизин\*

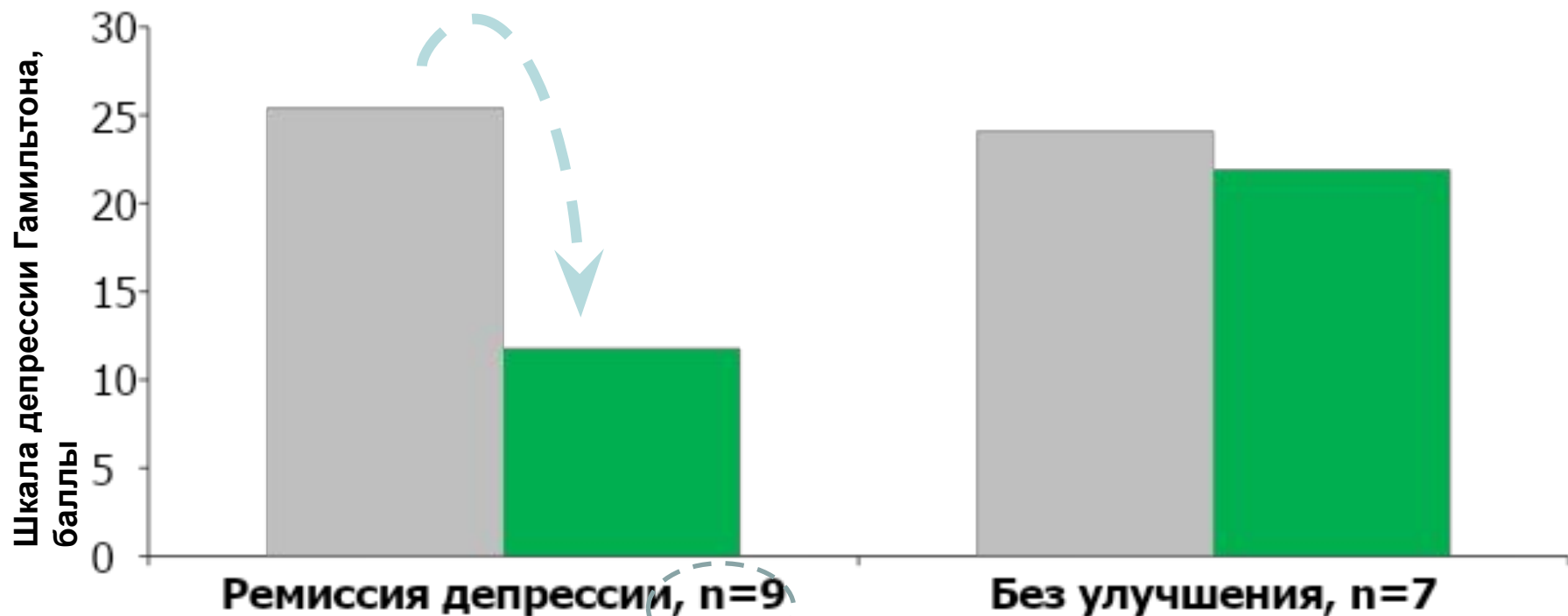


Оценка частоты развития нежелательных явлений во время 4-х недельной терапии пациентов с ГТР

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\***



$p < 0,000$

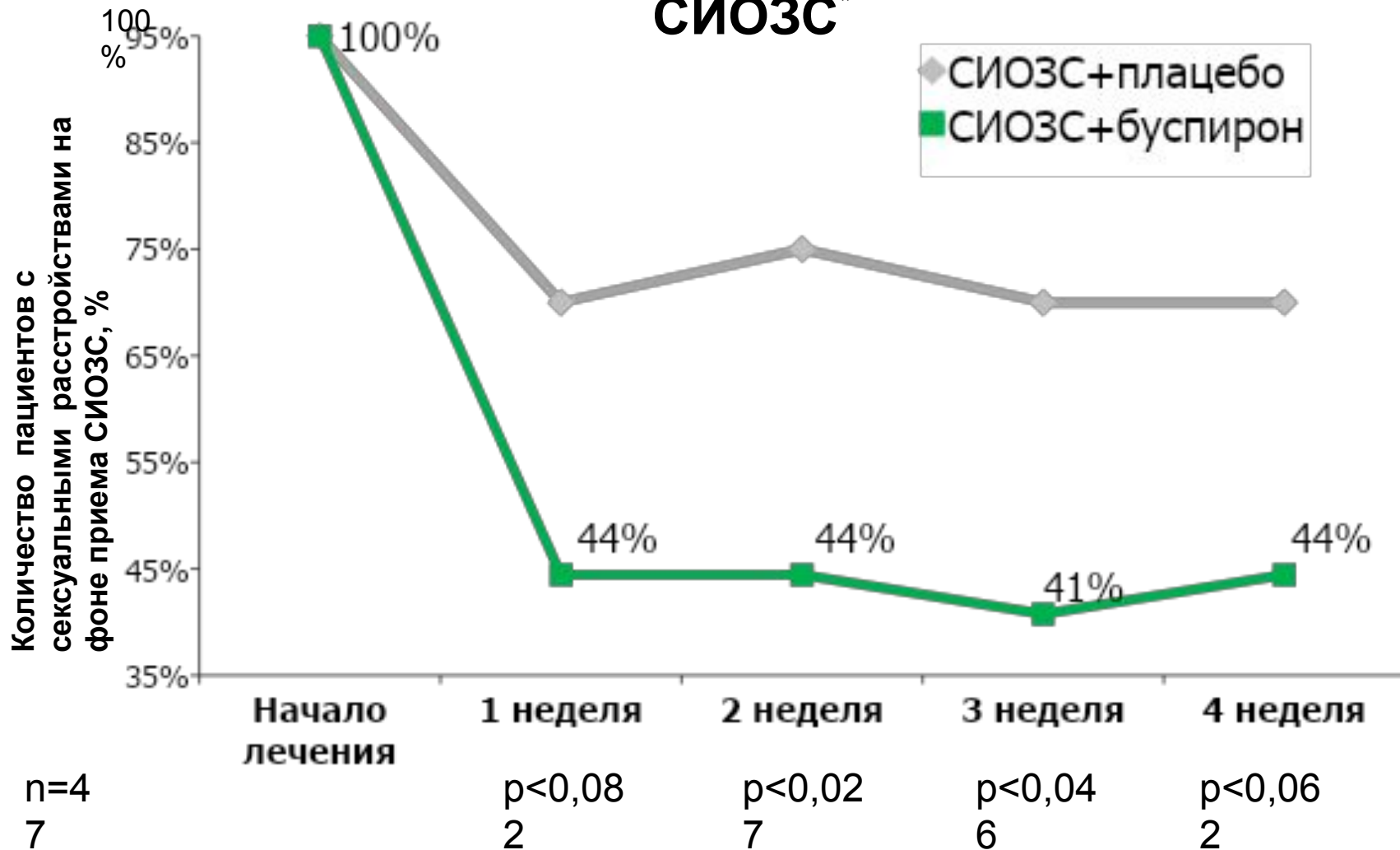
1

- 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

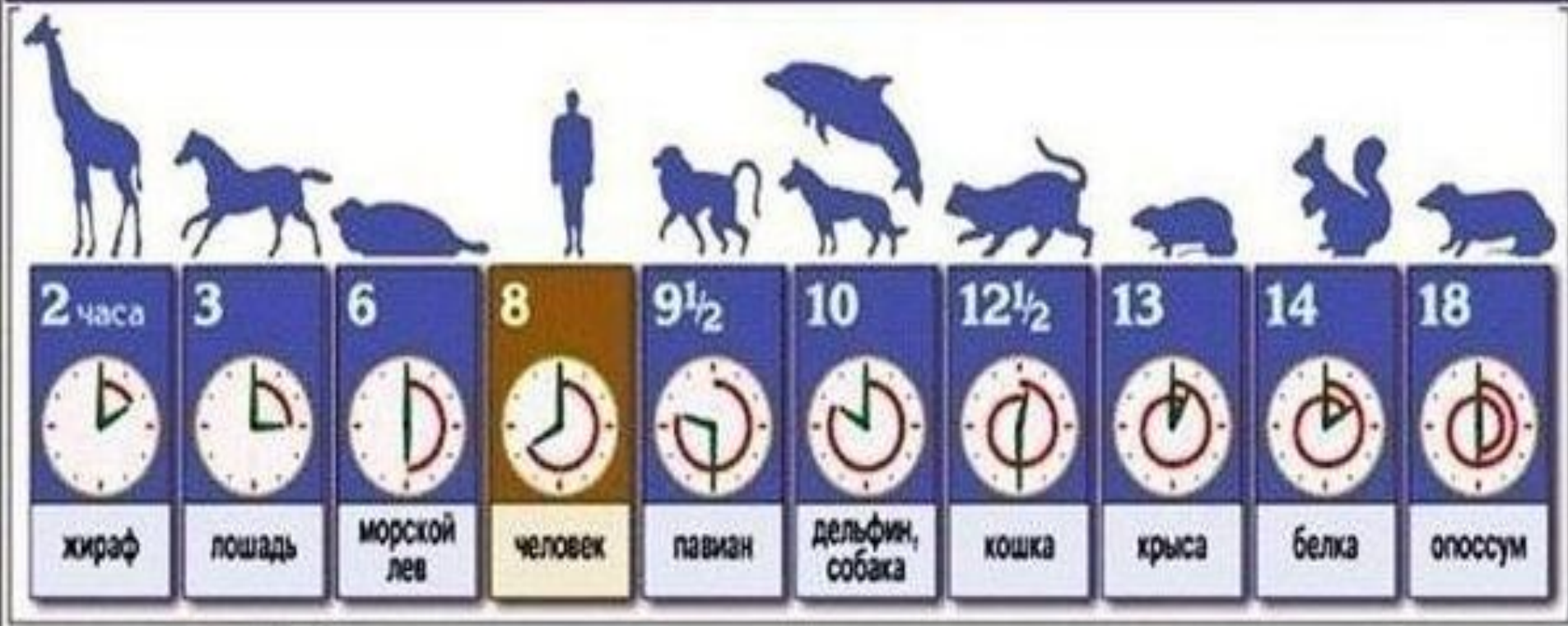


# ВАЛЬДОКСАН

- 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

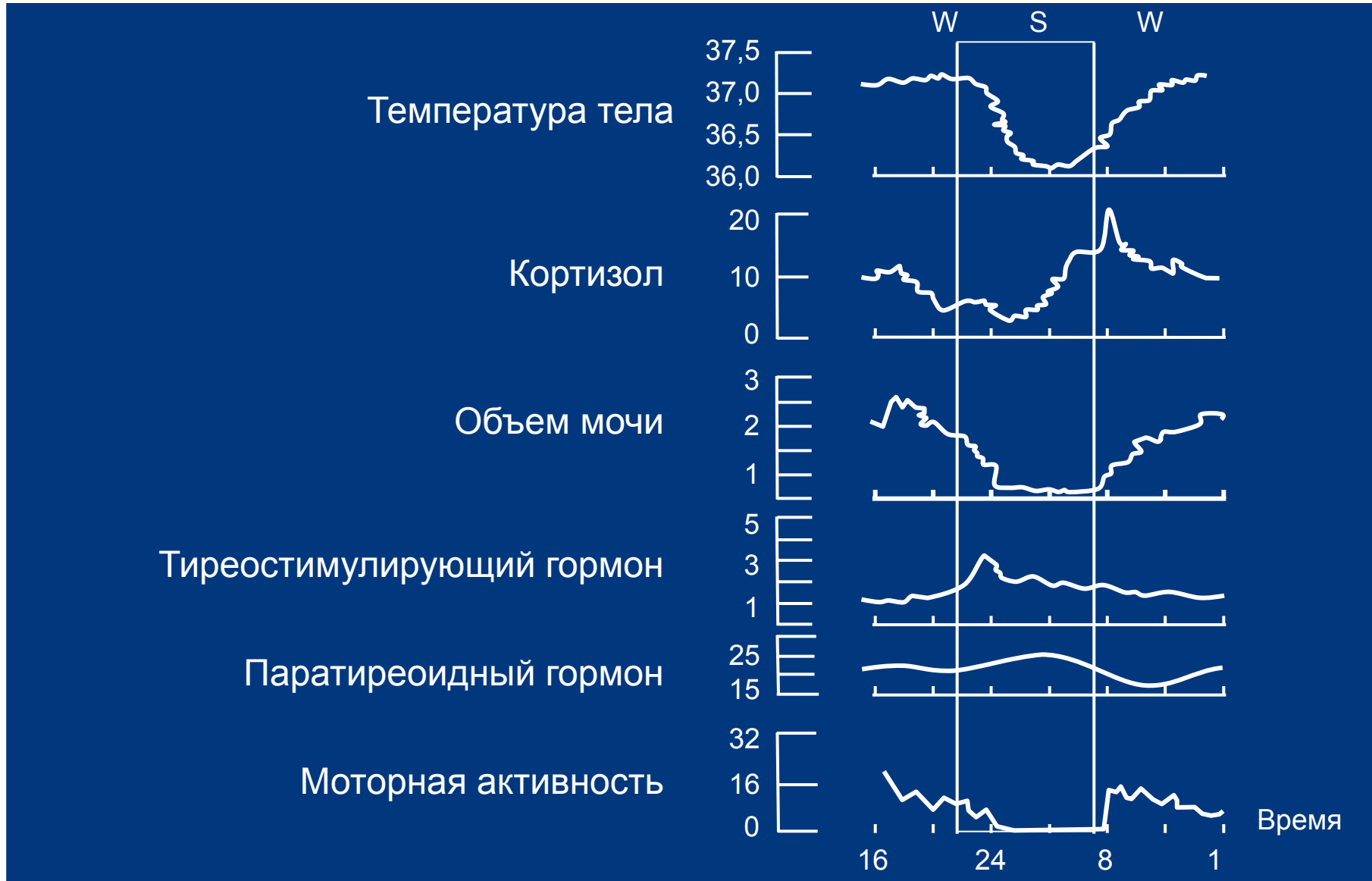
КТО ПО СКОЛЬКУ СПИТ



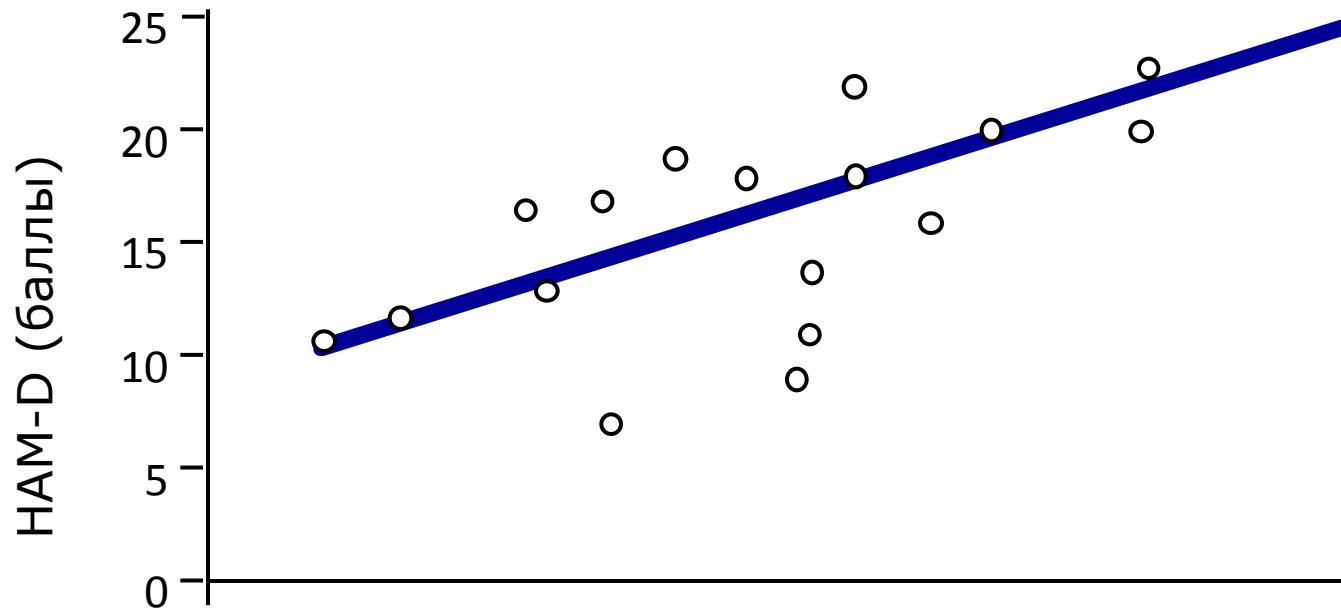
1. Фундаментальное свойство живых организмов
2. Прогнозируемый гомеостаз: соответствие периодов отдыха/активности и функционирования геофизическим суткам
3. Каждая физиологическая и психическая функция человека варьирует в зависимости от времени суток



# ЦИРКАДИААННЫЕ РИТМЫ ЧЕЛОВЕКА



# ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ДЕПРЕССИИ И ВЫРАЖЕННОСТИ СМЕЩЕНИЯ ЦИРКАДИАННЫХ РИТМОВ



Степень выраженности уплощения циркадианных ритмов

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

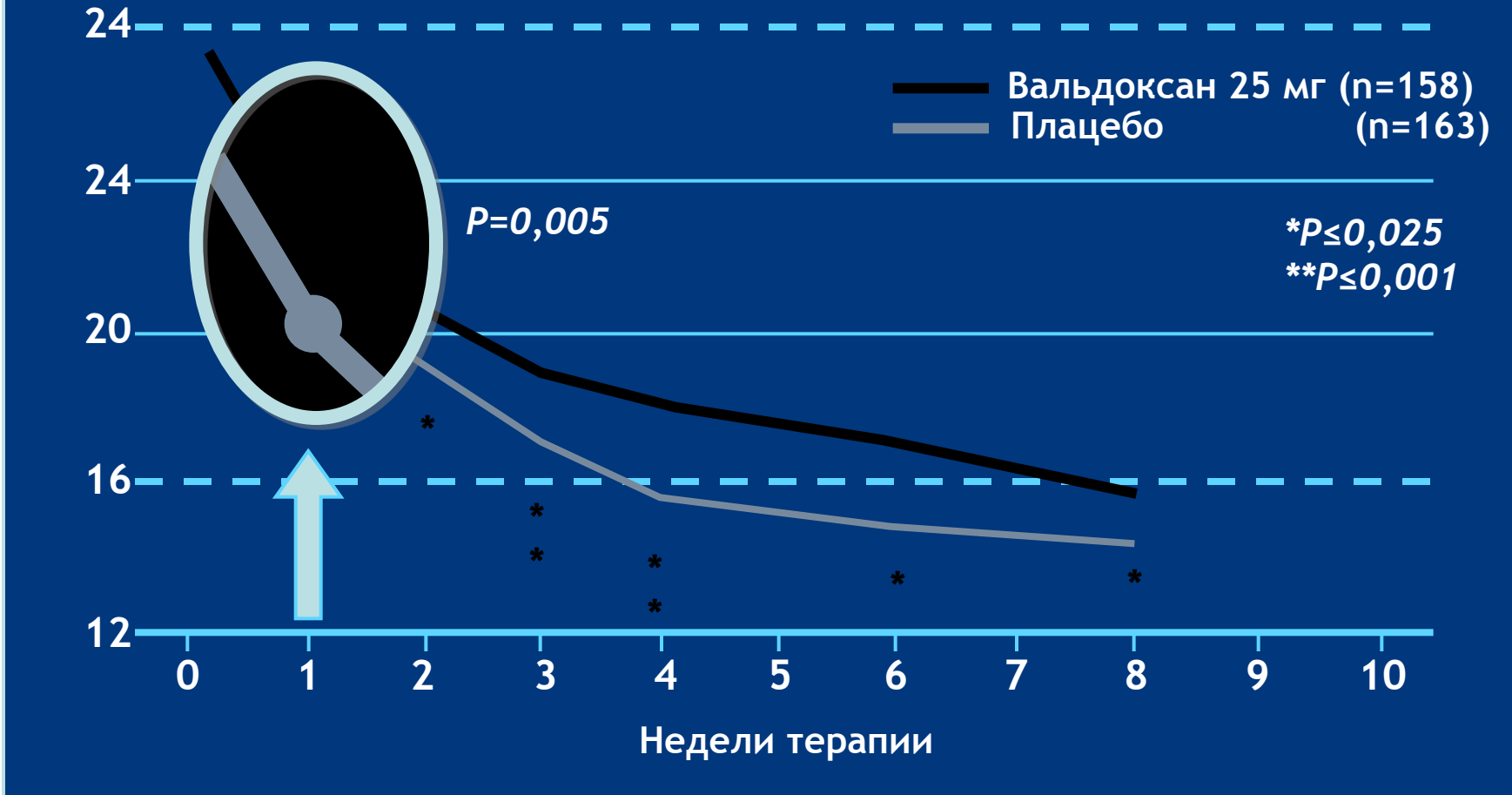
# РЕЦЕПТОРНЫЙ ПРОФИЛЬ ВАЛЬДОКСАНА

| Антагонист   | Агонист  |
|--|--|
| 5-HT <sub>2c</sub> рецепторы                             | Мелатонинергические рецепторы                          |
|  | MT <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> 1,3x10 <sup>-10</sup> |
|  | MT <sub>2</sub> IC <sub>50</sub> 4,7x10 <sup>-10</sup> |
| IC <sub>50</sub> 2,7x10 <sup>-7</sup> 5-HT <sub>2c</sub> |  |

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

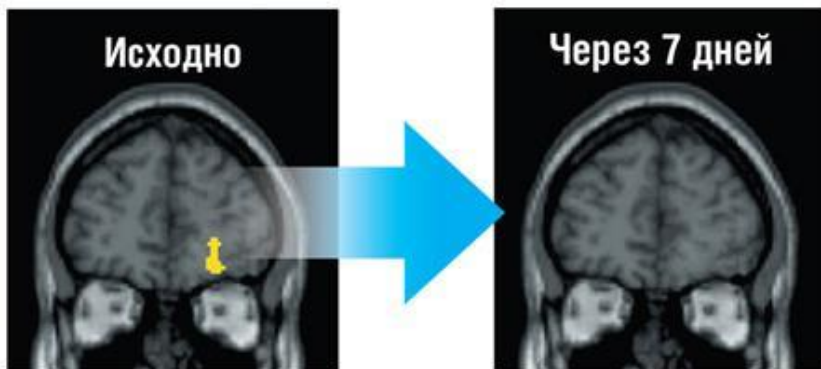
# БЫСТРЫЙ АНТИДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ С ПЕРВОЙ НЕДЕЛИ ТЕРАПИИ

## Суммарный балл шкалы HAMD-17

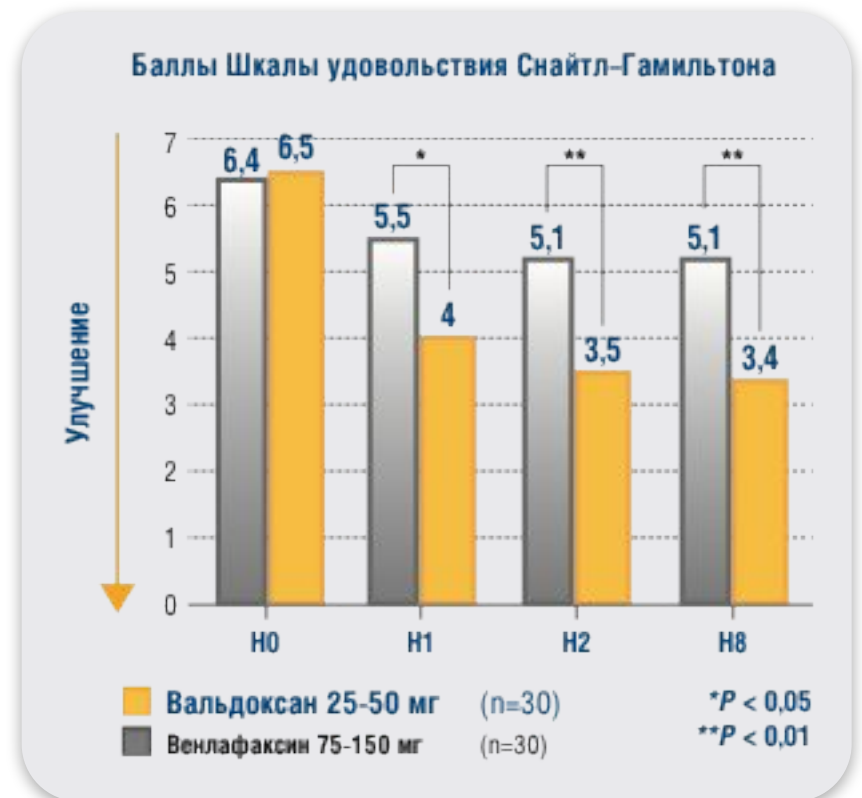




## БЫСТРЫЙ антидепрессивный эффект подтвержден методом нейровизуализации



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



# Вальдоксан®

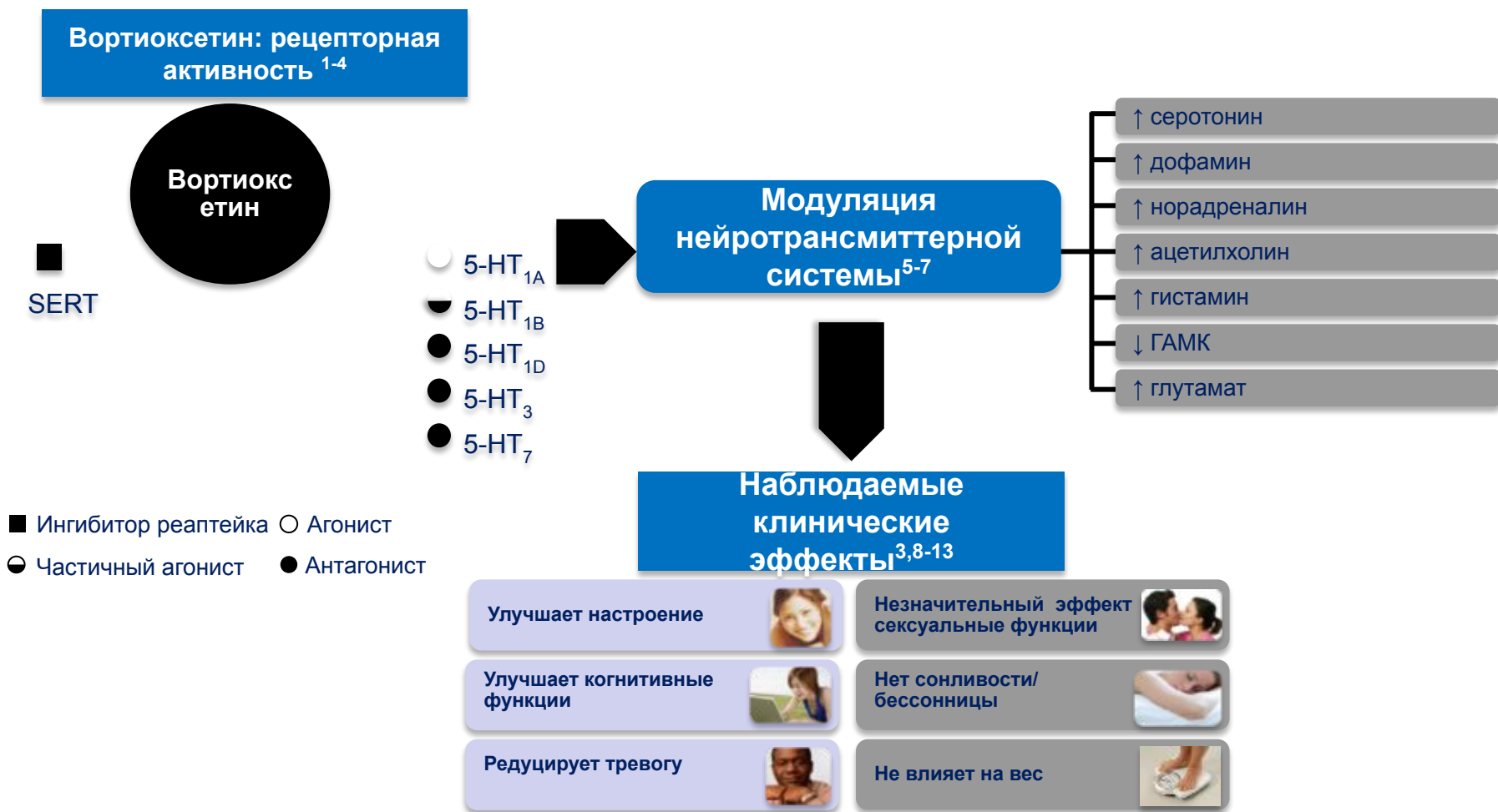
Агомелатин 25 мг

## 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.

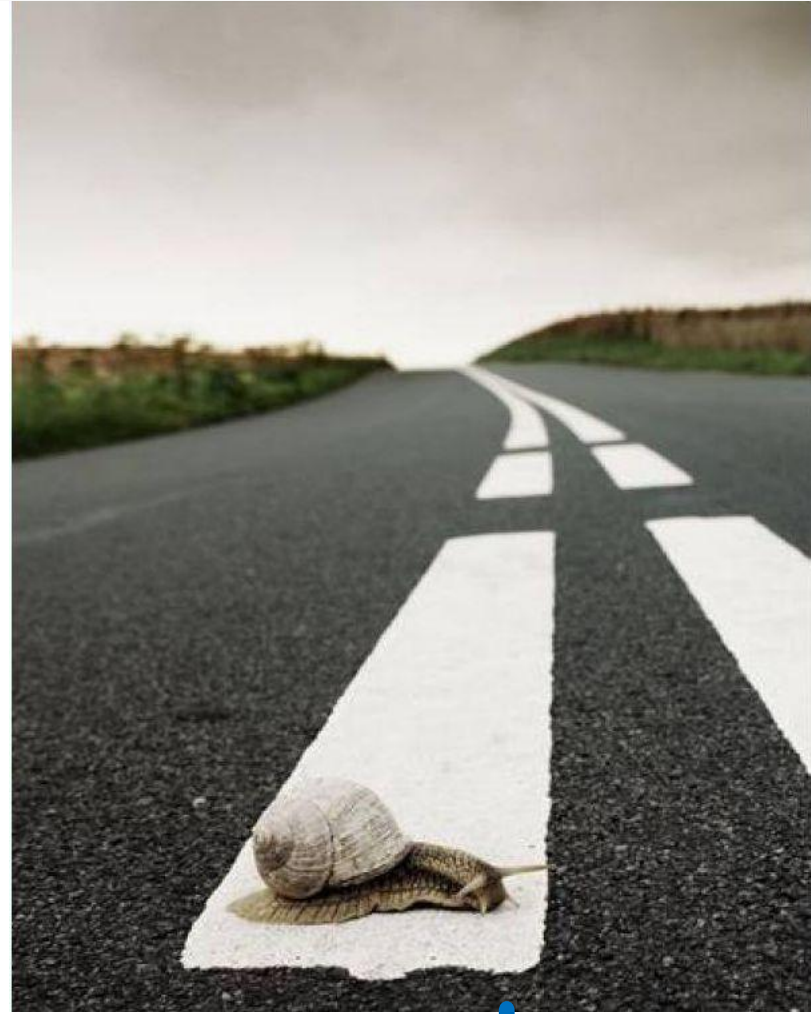
Преждевременное прерывание курса антидепрессантов является фактором риска развития резистентной депрессии.

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!