Рост числа больных депрессивными расстройствами существенным образом отразился на структуре неврологическойзаболеваемости. Хорошо известно, что основная часть пациентов с аффективными расстройствами приходится на общемедицинскую, в том числе неврологическуюпрактику. **Так, примерно 60-80% больных депрессией не попадают в поле зрения психиатров и лечатся врачами- интернистами, поскольку среди них преобладаютпациенты с легкими атипичными формами.** И большая доля этих пациентов встречается в практике неврологов. Между тем лишь очень маленький процентбольных предъявляет жалобы на психические расстройства, а основная масса - имеет чисто соматические жалобы. И на практике бывает очень трудно вычленитьпсихический или соматический радикал, так как клинически они всегда сопряжены. С практической точки зрения выявление атипичных скрытых форм депрессий являетсяважным, поскольку существенно видоизменяет тактику ведения таких больных, а правильное использование тимоаналептической терапии предопределяет во многихслучаях успех лечения.

Наибольший удельный вес в лечении депрессий, особенно в амбулаторных условиях, имеет фармакотерапия, поскольку всравнении с другими методами наряду с непосредственной эффективностью (в среднем 69%) она обладает и наибольшей стойкостью отдаленных результатов.

Диапазон клинических форм, при которых доказана оправданность тимоаналептической терапии и с которыми приходитсясталкиваться практическим неврологам, крайне широк: хронические болевые синдромы разной локализации (боли в спине, диффузные мышечные боли, различныеформы головных болей, кардиалгии и др.), депрессии при органических заболеваниях нервной системы (паркинсонизм, деменции, инсульты, опухоли,посттравматические расстройства и др.), нарушения пищевого поведения, расстройства сна, психосоматические и психовегетативные расстройства. Следуетотметить существенное доминирование среди этих категорий атипичных депрессий. Маскированными ларвированными формами депрессий страдают в целом около 30% всеххронических больных. Не являясь нозологически самостоятельной единицей, маскированные депрессии представляют клинический феномен, демонстрирующийвысокую клиническую сопряженность с основными клинически очевидными соматическими, вегетативными, алгическими, тревожными, моторными, сенсорными и другиминеврологическими феноменами. В целом главным направлением терапевтической тактики неврологов является купирование как депрессивной симптоматики, так ипатогенетически связанных с ней соматических и неврологических нарушений. Другим направлением, оправданным с патогенетической точки зрения, являетсяиспользование в ряде случаев направленного эффекта антидепрессантов на конкретный биохимический дефект (например, использование трициклическихантидепрессантов при паркинсонизме).

Собственно начало фармакологического лечения депрессий относят к случайному открытию антидепрессивного действияипрониазида, применявшегося при лечении туберкулеза. И с этого времени фармакологическое лечение депрессий включало использование препаратов двухклассов - ингибиторов моноаминооксидазы (ИМАО) и трициклических антидепрессантов (ТЦА). Дальнейшее развитие фармакотерапии депрессий связано ссозданием препаратов, терапевтический эффект которых обусловлен способностью блокировать обратный захват нейротрансмиттеров. Появились и антидепрессантыдругих классов - четырехциклические, атипичные и др. Существенным продвижением в отношении возможностей направленного эффекта явилось создание в конце 80-хгодов селективных ингибиторов реаптейка серотонина (флуоксетин, сертралин, пароксетин), дофамина (бупропион). С практической точки зрения эти препаратыимеют целый ряд преимуществ: безопасность, лучшую переносимость, возможность направленного действия. А с научно-исследовательских позиций это важно дляидентификации конкретного биохимического дефекта в патофизиологической структуре психических расстройств благодаря их специфическому сродству сопределенными биохимическими системами. Это позволяет оценить функциональное состояние этой системы. В настоящее время возобновляется интерес к клиническомуприменению ингибиторов МАО в связи с созданием нового класса - селективных ингибиторов МАО-А обратимого действия, обладающих также определеннымипреимуществами. Тем более, что общепринятая ранее позиция оценки эффективности по эталону антидепрессантов трициклической структуры (амитриптилин, имипрамин)претерпела существенную трансформацию. Это произошло, с одной стороны, из-за многочисленности побочных эффектов, развития в большом проценте случаеврезистентности к такой терапии, а с другой стороны, благодаря развитию психофармакологии и созданию новых селективных и безопасных препаратов.

## Клиническая классификация антидепрессантов

Выбор конкретного вида тимоаналептической терапии определяется характером ведущего психопатологического синдрома исоответственно преимущественной направленностью психотропного действия антидепрессанта. В практическом отношении важно подразделение антидепрессантовна препараты преимущественно седативного, стимулирующего и сбалансированного действия. К группе антидепрессантов седативного действия относят амитриптилин,доксепин, миансерин (леривон), азафен; к группе антидепрессантов-стимуляторов - моклобемид (аурорикс) нортриптилин, имипрамин, бупропион, флуоксетин; кантидепрессантам со сбалансированным действием - мапротилин (лудиомил), пиразидол, тианептин (коаксил, стаблон), кломипрамин (анафранил).

Не менее интересным с практической точки зрения может быть анализ депрессий, основанный на соотношении в ее структуредвух полярных категорий - позитивной (тоска, тревога, сниженная самооценка) и негативной (апатия, алекситимия, ангедония), и связанная с ним терапевтическаястратегия выбора антидепрессанта. Возможныеразные типы соотношений позитивной и негативной аффективной симптоматики важны с точки зрения соблюдениятерапевтических особенностей антидепрессантов с различными нейрохимическими механизмами действия. В случаях, когда эти феномены представлены в клиническойкартине в качестве изолированных стойких форм, показаны препараты с мощным неизбирательным нейрохимическим действием (например, типичные ТЦА). Значительночаще в клиническом поле депрессий имеется перекрытие расстройств позитивной и негативной аффективности, а особенно часто неврологические расстройствасочетаются с депрессиями, протекающими в стертых атипичных формах. В этих случаях показано использование селективных антидепрессантов и главным критериемвыбора является не сила антидепрессивного эффекта, а безопасность, минимальная выраженность побочных эффектов.

## Принципы терапии антидепрессантами

Исходя из соблюдения общих принципов психофармакотерпии, при выборе конкретного антидепрессанта целесообразноограничиваться монотерапией с использованием удобных в употреблении лекарственных препаратов (простота схемы лечения и титрования доз). Принимая вовнимание возможности повышенной чувствительности и побочных эффектов, психотропные средства назначают в малых (по сравнению с используемыми в"большой" психиатрии) дозах. Учитывая характер основных типов депрессивных расстройств у неврологических больных и большую представленностьатипичных стертых форм, при выборе эффективной дозы ТЦА на начальных этапах можно применять малые дозы, постепенно наращивая их до среднетерапевтических.Между тем следует помнить, что и для неврологических больных одной из причин неэффективности терапии являются низкие дозы используемых антидепрессантов. Всреднем ко 2-3-й нед терапии наступает антидепрессивный эффект. Серотонинергические антидепрессанты сразу назначаются в стандартнойфиксированной на весь курс дозе. Отчетливое улучшение, как правило, достигается через 3-4-й нед терапии. Не менее важным является вопрос и о продолжительноститимоаналептической терапии. Преждевременная отмена антидепрессанта может привести к резкому обострению симптоматики. Поэтому отмену препарата производятпостепенно.

## Основные классы антидепрессантов,используемых в неврологической практике

Несмотря на то, что ТЦА являются препаратами I поколения, они не потеряли своего клинического значения. Основноймеханизм их действия заключается в блокаде пресинаптического захвата как норадреналина, так и серотонина. В результате блокады обратного захватамоноаминов повышается их свободное содержание в синаптической щели и соответственно увеличивается длительность воздействия на рецепторыпостсинаптической мембраны, что приводит к улучшению синаптической передачи. Однако ТЦА помимо этого обладают способностью блокировать a-адренергические иН-1 гистаминовые рецепторы. Поэтому ТЦА относят к антидепрессантам неселективным, широкого спектра действия, и с этим связаны их побочныепроявления. Наряду с общими побочными эффектами ТЦА обладают выраженными холинолитическими эффектами в виде сухости слизистой полости рта, сниженияпотоотделения, тахикардии, затруднения мочеиспускания, нечеткости зрения, запоров, тремора, а также нарушения сердечной проводимости. Этот спектрпобочных эффектов вносит существенные ограничения в длительной терапии ТЦА, особенно у пожилых пациентов. Ограничивающим фактором для ТЦА является инебезопасность лекарственного взаимодействия, что исключает возможность сочетания ТЦА с целым рядом препаратов (опиатные анальгетики, антиаритмическиесредства, непрямые антикоагулянты, необратимые ИМАО). Ограничено также их совместное применение с антигистаминными и антипаркинсоническими препаратами.

Тетрациклические антидепрессанты (мапротилин или лудиомил, миансерин или леривон) относят к препаратам IIпоколения. Лудиомил в основном блокирует обратный захват норадреналина, обладает незначительной холинолитической активностью. Механизм действиялеривона недостаточно ясен. Он обладает широким спектром действия, относится к агонистам норадреналина.

Основные представители допаминергических антидепрессантов аминептин (сюрвектор), бупропион блокируют нейрональный захватдопамина, оказывая тем самым преимущественно стимулирующее влияние на допаминергические системы.

Интерес к антидепрессантам группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) связан ссеротониновой моделью депрессии. При этом препараты этой группы в целом адресуются к депрессивным состояниям невротического круга. СИОЗС обладаютшироким спектром клинических эффектов с выраженным анальгетическим, анксиолитическим, антипаническим действием, успешно применяются при леченииобсессивно-фобических и агрессивных синдромов. Спектр клинических синдромов, при которых доказана клиническая эффективность, достаточно широк: хроническийболевой синдром, булимия, ожирение, алкоголизм, обсессивно-компульсивные расстройства, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, паническиерасстройства и др. Наряду с высокой антидепрессивной активностью существенным преимуществом антидепрессантов этого класса является низкая представленностьсобственных побочных эффектов. Возбуждение, инсомния - наиболее частые из них, можно купировать без отмены препарата назначением транквилизаторов. Вместе стем этот класс препаратов способен вызывать специфические побочные эффекты, связанные с гиперстимуляцией серотониновой системы: желудочно-кишечные расстройства,снижение аппетита, нарушения половой сферы, тремор и повышение потоотделения. Наиболее серьезным осложнением терапии антидепрессантами, в том числе и СИОЗС,является достаточно редкий так называемый серотониновый синдром, который проявляется целым рядом симптомов: головокружение, артериальная гипертония,нарушения зрения, кардиоваскулярная недостаточность, тошнота, психомоторная активация, ажитация, миоклонии,гиперрефлексия, потливость, тремор, диаррея,изменения психического статуса. Выраженность осложнений колеблется от легких форм, купирующихся в течение 24 ч после отмены терапии, до тяжелых.

Одним из наиболее развивающихся направлений тимоаналептической терапии является возврат интереса к ингибиторамМАО в связи с созданием новых селективных препаратов - ИМАО типа А обратимого действия ("обратные ингибиторы"), отличающихся от традиционныхменьшей токсичностью. К ним относятся пиразидол, моклобемид (аурорикс). ИМАО-А более эффективны в отношении атипичных депрессий с тревожно-вегетативнойсимптоматикой, панических атак с агорафобией. При этом положительный эффект ИМАО обратимого действия наблюдается на более ранних по сравнению с ТЦА этапахтерапии. Другим их преимуществом является низкий риск зависимости. Основные перспективы использования ИМАО обратимого действия связывают с возможностьюлечения расстройств, обнаруживающих коморбидность с депрессией - прежде всего тревоги с паническими расстройствами с агорафобией.

## Клиническое применение антидепрессантов прихронических болевых синдромах

Пациенты с хроническими болевыми синдромами составляют одну из наиболее трудных с терапевтических позицийкатегорий. И практически у всех больных с хронической болью отмечаются аффективные расстройства, среди которых доминирующее положение занимаетдепрессия. Диапазон соотношений различных форм хронических болевых синдромов и депрессий крайне вариабелен. При этом, собственно, депрессивная симптоматикаможет быть и доминирующей. Однако чаще речь идет о существенном преобладании алгических феноменов, маскирующих депрессивные расстройства. В основе теснойсопряженности этих феноменов лежит, в частности, серотонинергическая дефицитарность, с чем и связана патофизиологическая обоснованность леченияантидепрессантами практически любой формы хронической боли. В целом эффективность лечения антидепрессантами при хронической боли достигает 75%. Практический опытиспользования антидепрессантов разных классов свидетельствует об эффективности их при самых разных формах болевых синдромов: головные боли напряжения,мигрени, миофасциальные боли, радикулопатии и периферические невропатии, фибромиалгия, комплексный регионарный болевой синдром, постинсультные боли,кардиалгии, абдоминалгии. Выбор конкретного антидепрессанта в каждом случае определяется индивидуально. Однако здесь следует отметить некоторыеособенности. Так, опыт тимоаналептической терапии при лечении хронической боли имеется в отношении ТЦА (амитриптилин, кломипрамин), СИОЗС (флуоксетин). Приэтом терапевтические дозы ТЦА, необходимые для купирования болевой симптоматики, используются в 2-3 раза ниже, чем для достижения антидепрессивного эффекта. АСИОЗС применяют обычно в стандартной дозе. Как правило, противоболевое действие антидепрессантов достигается по времени существенно быстрее (на 1-2-й нед),т.е. опережает антидепрессивный эффект.

Конкретные механизмы действия антидепрессантов при хронической боли до конца неясны. Наряду с опосредованнымвлиянием на механизмы формирования боли, следующим за тимоаналептическим эффектом, предполагается и собственно антиноцицептивный эффектантидепрессантов.

Спектр показаний к использованию антидепрессантов при хронических болевых синдромах в последнее время расширилсяв связи с развитием концепции "лекарственно-индуцированных" или "анальгетик-индуцированных" головных болей ("абузусные"головные боли), которые составляют основную часть хронических ежедневных головных болей (ХЕГ). Происхождение этого типа цефалгий связывают с ежедневнымбесконтрольным и, как правило, неоправданным приемом анальгетиков или реже других препаратов с целью купирования, а чаще предупреждения возникновенияголовных болей. В итоге под воздействием хронического приема анальгетиков имеющиеся у пациентов первичные головные боли (мигрень, эпизодическая головнаяболь напряжения и др.) трансформируются клинически в ежедневные хронические цефалгии. Причем одним из обязательных условий этой трансформации являетсяналичие депрессивных расстройств. ХЕГ среди всех форм головных болей является лидером по представленности эмоционально-аффективных, в том числе депрессивныхнарушений, а также коморбидных расстройств. Исходя из этих представлений наряду с отменой препарата, являющегося "абузусным" фактором, основнойудельный вес в лечении этих больных падает на тимоаналептическую терапию. При этом выбор, как правило, падает на ТЦА и СИОЗС, а правила проведения терапии теже, что при лечении хронических болевых синдромов вообще.

## Клиническое применение антидепрессантов приорганических и психогенных заболеваниях нервной системы

Паркинсонизм является наиболее частой формой органической депрессии в неврологической патологии, и наряду склинической очевидностью ее (депрессия встречается у 30-90% больных паркинсонизмом) доказана и патогенетическая связь между этими состояниями. Сэтим фактом связан и отдельный аспект терапии паркинсонизма, а именно применение антидепрессантов. Использование ТЦА основано на их способностиблокировать обратный захват дофамина в дофаминергических синапсах мозга и тем самым способствовать дофаминергической трансмиссии. Традиционным для леченияпаркинсонизма является применение и другого класса антидепрессантов - ИМАО, среди которых в последнее время широко используется депренил (юмэкс) -селективный ИМАО типа В. Юмэкс способствует избирательному усилению только дофаминергической активности в мозге, не затрагивая норадренергическиемеханизмы, чем и обусловлена его меньшая антипаркинсоническая активность. Несмотря на это, юмэкс широко используется в лечении паркинсонизма скорееблагодаря его нейропротекторным свойствам и клинически значимой способности улучшать настроение, что является важной составной частью эффективности терапии.

В последние годы показано клиническое значение депрессии при целом ряде органических заболеваний нервной системы, воснове которых лежат качественно разные патогенетические механизмы: рассеянный склероз, дегенеративные заболевания (оливо-понто-церебеллярная дегенерация,прогрессирующий супрануклеарный паралич, стрионигральная дегенерация), боковой амиотрофический склероз, хорея Гентингтона, гепатолентикулярная дегенерация идр. Оправданность применения антидепрессантов при органических депрессиях обусловлена не только способностью их влиять на собственно депрессивнуюсимптоматику, но в ряде случаев и на неврологические проявления заболевания - двигательные, дистонические. При выборе антидепрессанта в этих случаяхпредпочтение отдается препаратам нового поколения с селективными механизмами действия.

Депрессивная симптоматика нередко развивается у больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения. Терапияпостинсультных депрессий подразумевает комплексное использование препаратов ноотропного действия, транквилизаторов. Назначение антидепрессантов в этихслучаях проводится в более отдаленных стадиях заболевания, когда наряду с регрессом неврологического дефекта у пациентов остается клинически значимойдепрессивная симптоматика. В этих случаях оправдано применение малых антидепрессантов со сбалансированным или седативным действием (пиразидол,миансерин, азафен).

Особую терапевтическую проблему составляет лечение депрессий у больных пожилого возраста. Поскольку такиепроявления, как нарушение концентрации внимания, апатия и нарушения памяти, являются основными для первичных депрессий в позднем возрасте. Эти депрессииносят название псевдодементных. Кроме того, для них характерно большое разнообразие соматических нарушений, преобладание тревожно-ипохондрическойсимптоматики. А с другой стороны, депрессия часто сопровождает различные типы деменции как альцгеймеровского типа, так и сосудистые. Учитывая, что свозрастом частота болезни Альцгеймера, так же как и мультиинфарктных деменций, возрастает в несколько раз, дифференциальная диагностика депрессий при этихформах становится крайне затруднительной. Если для первичных депрессий пожилого возраста возможно применение небольших доз ТЦА, оправданность их применения придеменциях, особенно дегенеративного типа, является сомнительной ввиду того, что в основе патогенеза последних ведущее значение придается развитию грубогохолинергического дефекта. Поэтому для лечения депрессии при болезни Альцгеймера рекомендуется использование обратимых ИМАО (пиразидол, моклобемид) либо СИОЗС(сертралин, пароксетин). И в этих случаях в основе терапии лежит воздействие на основные патогенетические факторы (например, ингибиторы ацетилхолинэстеразы приболезни Альцгеймера).

Депрессивные расстройства часто наблюдаются в клинической картине больных эпилепсией. На определенноепатогенетическое сродство этих состояний указывает клиническая эффективность карбамазепина и вальпроата натрия. Тем не менее терапия собственно депрессивныхнарушений вызывает серьезные трудности, так как большинство антидепрессантов способны повышать порог пароксизмальной активности.

Примером широкого применения разных классов антидепрессантов в неврологической практике являются психовегетативныерасстройства, в терапии которых в настоящее время антидепрессанты считаются базовыми препаратами. Так, на модели панических расстройств показанантипанический эффект различных представителей ТЦА, СИОЗС, ОИМАО-А.

Нарушения пищевого поведения в виде повышения аппетита (булимии) являются одним из самых частых вариантов сочетаниямотивационных и депрессивных расстройств. Выявленная серотонинергическая дефицитарность у больных с ожирением и нарушением пищевого поведения послужилаосновой для возможного использования серотонинергических антидепрессантов для лечения ожирения. Так, первые попытки использования флуоксетана у больныхожирением свидетельствуют о том, что флуоксетан не только нормализует эмоциональное состояние и пищевое поведение, но и способствует снижению массытела и уменьшению психовегетативных и алгических проявлений, сопутствующих этим нарушениям.

Патогенетическая общность формирования депрессии и целого ряда клинических феноменов, нередко доминирующих в структуреи неврологических расстройств, делает оправданным широкое применение антидепрессантов в неврологической практике. Благодаря успехампсихофармакологии и созданию новых препаратов, обладающих направленными селективными механизмами действия, существенно расширяются и возможности эффективноголечения неврологических больных.

**Профлузак (флуоксетин) – Акрихин, Россия  
Паксил (парокситен) – СмитКляйн Бичем, Великобритания  
Коаксил (тианептин) – Сервье,Франция**

## Литература:

1. *Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М. Вейна. М., 1999,372с.*
2. *Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М., 1998; 128.*
3. *Дубницкая Э.Б. Новое поколение антидепрессантов - ингибиторов моноаминооксидазы. Журн. невропатол. и психиатр. им.Корсакова, 1998; 10: 63-8.*
4. *Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. Санкт-Петербург, 1995; 568.*
5. *Мосолов С.Н. Современные тенденции развития психофармакотерапии. Журн. невропатол. и психиатр. им. Корсакова, 1998; 5: 12-9.*
6. *Смулевич А.Б., Морозова М.А. Эффекты тимолептиков в аспекте новой клинической систематики депрессивного синдрома. Журн. невропатол. и психиатр. им. Корсакова. 1977; 7: 22-5.*
7. *Смулевич А.Б.,Сыркин А.Л., Козырев В.Н. Психосоматические расстройства (клиника, эпидемиология, терапия, модели медицинской помощи). Журн. невропатол. и психиатр. им. Корсакова, 1999; 4: 4-16.*
8. *Табеева Г.Р., Вейн А.М. Хроническая ежедневная головная боль. Consilium medicum, 1999; 1(2): 68-72.*