

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ПСИХИАТРИИ, ПСИХОТЕРАПИИ И НАРКОЛОГИИ

Утверждено и рекомендовано к печати
решением рабочей комиссии ТОО
«Республиканский центр инновационных
технологий медицинского образования и науки»
(протокол № 5 от 19 июня 2013года)

Н.А. НЕГАЙ, И.И. РАСПОПОВА

НАРУШЕНИЯ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ
ДЕПРЕССИЙ И ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ
ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Методические рекомендации

Алматы, 2013

Составители:

Негай Н.А. – кандидат медицинских наук, зам. директора по научной и клинической работе РНПЦ ППН МЗ РК

Распопова Н.И. – кандидат медицинских наук, заведующая научным отделом «Центр суицидологии и эпидемиологии» РНПЦ ППН МЗ РК

Рецензенты:

Шахметов Б.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Толстикова А.Ю. – доктор медицинских наук, заведующая научным отделом клинической психиатрии и медицинской психологии РНПЦ ППН МЗ РК

В методических рекомендациях представлены современные теоретические аспекты этиопатогенеза депрессивных расстройств и их классификации. Показана ведущая роль изменений циркадных ритмов в развитии и течении депрессий. Выделены особенности диагностики депрессий, варианты их коморбидности с соматической патологией, среди пациентов общей медицинской практики. Описаны современные подходы к терапии расстройства сна при депрессиях, выявляемых у больных, обращающихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи.

Предлагаемые методические рекомендации предназначены для врачей-психиатров, психотерапевтов, неврологов, а также врачей общей клинической практики.

Методические рекомендации рассмотрены на заседании Ученого Совета Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ РК и рекомендованы к печати (председатель – д.м.н., профессор С.А. Алтынбеков, протокол №13 от 14.03.2013г.)

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1. Теоретические аспекты этиопатогенеза депрессивных расстройств и их классификация.....	4
2. Нарушения циркадианного ритма сон-бодрствование в клинике депрессий.....	8
3. Особенности клиники и диагностики депрессивных расстройств у пациентов общей клинической практики.....	11
4. Коморбидность депрессивных расстройств с соматической патологией.....	21
5. Инновационные подходы к психофармакотерапии депрессивных расстройств.....	25
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	30
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	31

ВВЕДЕНИЕ

Циркадианный ритм управляет нашими внутренними биологическими ритмами, он определяет функционирование всего организма человека, регулируя и направляя множество биологических, физиологических и поведенческих процессов, которые проявляются в разнообразных повседневных функциях человека, включая температуру тела, артериальное давление, колебания настроения и цикл сон-бодрствование. Они контролируются биологическими часами, расположенными в гипоталамусе головного мозга человека [1-4].

Накапливается все больше доказательств связи симптомов депрессии с нарушениями биологических ритмов, а сами симптомы депрессии могут оказывать значительное влияние на качество жизни и благополучие пациентов. Установлено, что депрессия характеризуется глубокими нарушениями биологических ритмов, обусловленными десинхронизацией циркадианных ритмов [1,5]. Симптомы депрессии, обусловленные нарушениями циркадианного ритма, такие как депрессивное настроение, слабость, утрата энергии, апатии или интересов, а также сонливость, оказывают значительное влияние на состояние и качество жизни пациентов, включая снижение уровня профессионального и социального функционирования [6, 7, 8].

В общественном сознании депрессию часто понимают как плохое настроение, симптом какого-либо физического страдания или как психическое заболевание, которое требует специального стационарного лечения в психиатрических клиниках или должно лечиться только у психиатров. На самом деле клиническая депрессия чаще всего проявляется вне психиатрического поля деятельности, она является серьезным медицинским расстройством, с которым встречаются врачи всех специальностей. Особенности ее клинических проявлений ложатся тяжелым психическим, физическим и экономическим бременем на пациента, его родственников и общество в целом, но пациенты скорее будут лечиться у своего участкового врача, чем у психиатра.

Крупнейшие международные исследования, проведенные в 14 медицинских учреждениях общего профиля в 12 странах, показали, что распространенность депрессий у больных, обращающихся к врачу общей практики, составляет более 10%, а у больных, страдающих соматическими заболеваниями, еще выше — 22-33%. В частности, депрессия выявлялась у 33 - 40% больных раком, у 47% больных, перенесших инсульт, у 45% — инфаркт миокарда, а также часто наблюдалась при эндокринных, метаболических, гастроэнтерологических заболеваниях, хронической боли, гепатите, туберкулезе, болезнях соединительной ткани и др. По итоговым оценкам доля депрессий у больных, обращающихся за помощью в общемедицинские учреждения как амбулаторной, так и госпитальной сети, составляет до 22—33% [9, 10]. Согласно результатам масштабного клинико-эпидемиологического исследования депрессии в практике врачей общего профиля КОМПАС (РФ, 2002-2003 годы) выраженные депрессии были выявлены у 24% больных [11].

Общим выводом из современных исследований является следующее положение: депрессия должна быть оценена врачом как серьезное осложнение сома-

тического заболевания или независимо существующее от него патологическое состояние, которое надо лечить, чтобы облегчить страдание больного [12].

Доказанная связь депрессии с суммидом, её неблагоприятное влияние на течение и прогноз многих соматических заболеваний и увеличение показателей смертности, а также большой положительный опыт по лечению депрессий врачами общей практики во многих странах мира, являются важными доказательствами к необходимости выведения её из «диагностических невидимок» на арену общемедицинской практики. Современные научные данные и общая тенденция в оказании помощи пациентам, обращающимся в различные звенья здравоохранения по поводу тех или иных страданий, предполагают диагностику и лечение депрессивных расстройств, начиная с первичной медицинской сети.

1 Теоретические аспекты этиопатогенеза депрессивных расстройств и их классификации

Этиология депрессий до настоящего времени окончательно не выяснена. То обстоятельство, что некоторые эмоциональные нарушения проявляются как наследственные, даёт основание думать о роли генетических факторов. Генная гипотеза формирования депрессий во многом сопоставима с представлениями о патологии ЦНС, наблюдаемой неврологами при заболеваниях, сопровождающихся процессами апоптоза (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания). Считается, в частности, что депрессия возникает из-за изменения работы критически важных генов, деятельность которых прекращается в связи с дефицитом моноаминов - нейротрансмиттеров - серотонина, норадреналина, дофамина. При этом гены перестают "выдавать команду" на синтез целого ряда веществ, необходимых для нормального функционирования нейронов. Соответственно не случайно, что полученные на постмортальном материале мозга больных аффективными расстройствами находки свидетельствуют о том, что у них по сравнению с нормой уменьшены объём и толщина ростральной орбитофронтальной коры, префронтальной коры, коры переднего отдела поясной и парагиппокампальной извилин, а также объём базальных ганглиев и паллидума.

Благодаря развитию методов прижизненной структурной нейровизуализации головного мозга человека (рентгеновской компьютерной томографии - КТ, магнитно-резонансной томографии - МРТ) показано, что нейроморфологические находки не являются артефактами. Установлено, что при аффективных расстройствах расширены боковые и 3-й желудочки мозга, уменьшен объём серого вещества в лобной, орбитофронтальной, медиальной префронтальной, височной и теменной зонах коры, вентральном стриатуме и в гиппокампе. Наконец, по данным функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионной томографии - ПЭТ, функциональной магнитно-резонансной спектроскопии - ФМРТ, однофотонной эмиссионной томографии - ОФЭТ или SPECT), у больных депрессией снижены локальный мозговой кровоток и метаболизм глюкозы в лимбических структурах и префронтальной коре.

Современными исследованиями доказано, что моноаминовые нейромедиаторные пути имеют отношение к проявлению эмоций, регуляции настроения и поддерживают состояние бодрствования. Серотонин играет важную роль в регуляции эмоционального поведения, двигательной активности, пищевого поведения, сна, терморегуляции, участвует в контроле нейроэндокринных систем. Но, несмотря на значительный прогресс в представлениях о патогенезе депрессий, цепь его биологических механизмов остается недостаточно изученной. Существуют данные, показывающие, что нарушение серотонинергической передачи не играет ключевой роли в развитии депрессии, а только отражает одну из стадий депрессивного «каскада», определенное значение в котором имеет также дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Многочисленными нейрофизиологическими исследованиями доказана ведущая роль изменений циркадианных ритмов в развитии и течении депрессий [13-15]. При депрессивных расстройствах циркадианного ритма сна представлены типом запаздывающей и преждевременной фазы сна. Первая характеризуется трудностями инициации и окончания сна в желаемое (социально приемлемое) время. При сдвиге биологического ритма сон - бодрствование на более раннее время развивается расстройство циркадианного ритма сна по типу преждевременной фазы сна. Для больных с этим нарушением характерны жалобы на ранние утренние и ночные пробуждения с невозможностью дальнейшего засыпания. Ch. Sinton, V. McCarley (2003) установили, что при классических депрессиях отчетливо регистрируется сокращение латентного периода REM-фазы сна [16].

Доказано, что депрессивные симптомы могут утяжелять соматические заболевания, а также быть следствием так называемого экологического стресса — совокупного влияния экологических, психосоциальных и социально-экологических факторов, которые вызывают напряжение регуляторных механизмов, нарушение равновесия, снижение стойкости и повышение энтропийных процессов в физиологических системах организма [17]. Хотя корреляция между социальным статусом и депрессией отсутствует, существует заметная связь между социальным неблагополучием, социальным стрессом, социальной изолированностью и депрессивным состоянием [18].

По ведущему этиологическому фактору Позинковский К.М. [19] выделяет 3 основные нозологические категории депрессий: соматогенные, эндогенные, психогенные. Под соматогенными понимают депрессии, причиной которых являются соматические (органические) расстройства. Они подразделяются на органические, когда в основе депрессии лежит то или иное органическое поражение головного мозга, и симптоматические, при которых депрессивное состояние является одним из многих проявлений соматического заболевания (например, раковой болезни). Эндогенные депрессии развиваются главным образом на почве наследственной предрасположенности. К ним относятся шизоаффективные депрессии (при шизофрении), циркулярные или циклотимические (при маниакально-депрессивном психозе), инволюционные депрессии, возникающие во второй половине жизни. Психогенные депрессии запускаются в основном неблагоприятными ситуационно-средовыми воздействиями (стресс, конфлик-

ты). Депрессии, «вызванные утратой близкого человека, традиционно называют реактивными, другая разновидность психогенной депрессии — депрессии невротическая — бывает обусловлена внутренним неразрешимым для личности противоречием — невротическим конфликтом.

В термин «депрессия» вкладывается разное дефинитивное наполнение, он используется для описания симптома, синдрома или заболевания. Чаще всего этот термин определяет синдром, который включает психологические, эмоциональные, соматоневрологические и прочие клинические проявления заболевания [20].

В традиционной нозологической классификации аффективные расстройства дифференцируются в зависимости от происхождения. Соответственно выделяются эндогенные, конституциональные, психогенные, соматогенные (органические) депрессии, которые могут целиком определять клиническую картину на всем протяжении болезни или обнаруживать коморбидность с проявлениями другого (психического или соматического) заболевания.

В современной Международной классификации болезней — МКБ-10 [21], в которой психические и поведенческие расстройства квалифицируются по синдромальному принципу, основное значение придается соответствию клинической картины наблюдаемого расстройства набору стандартизованных диагностических критериев.

В рамках «депрессивного эпизода» (F32) главными признаками депрессии считаются сниженное настроение, утрата интересов и удовольствия, снижение энергичности, которое может привести к повышенной утомляемости и сниженной активности. Среди других симптомов депрессии перечисляются также сниженная способность к концентрации и вниманию, сниженная самооценка, идеи виновности и унижения, пессимистическое видение будущего, склонность к самоповреждению или суициду, нарушения сна и снижение аппетита. Последние два симптома отнесены к соматическим проявлениям депрессии, причем придается значение количественным показателям — пробуждению на 2 часа раньше, чем обычно, снижению веса на 5% в течение последнего месяца. К соматическому синдрому депрессии относится и снижение либидо, а также утрата эмоциональной реактивности на окружение и события, суточные колебания тяжести депрессии, психомоторная заторможенность или agitation. Придается значение и фактору времени — продолжительность депрессивного эпизода не менее 2-х недель.

В МКБ-10 классификация депрессивных расстройств, представленная в главе V, является весьма сложной из-за множества диагностических рубрик и их представленности в различных разделах. В целом должны использоваться 60 диагностических рубрик, разделенных следующим образом: аффективные расстройства (расстройства настроения) (F30–F39) — 40 рубрик; невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства (F40–F48) — 20 рубрик (с учетом смешанных тревожно-фобических расстройств).

Диагностический класс «Аффективные расстройства» (F30–F39) в МКБ-10 включает категории: текущий депрессивный эпизод (F32), рекуррентную (повторяющуюся) депрессию (F33), биполярное расстройство со сменой депрес-

сивных и маниакальных фаз (F31), а также хронические расстройства настроения (F34), объединяющие циклотимию (F34.0) и дистимию (F34.1). Центральное место в систематике аффективной патологии занимает категория «Депрессивный эпизод» (большая депрессия, униполярная или монополярная депрессия, автономная депрессия).

Среди аффективных расстройств непсихотического уровня, выделяемых в МКБ-10, но в рамках категории «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства», в отдельную рубрику выносятся «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» (F41.2). Четкие диагностические критерии этого расстройства, наблюдающегося преимущественно в общемедицинской сети, в данной классификации отсутствуют. Приводится лишь общее определение, согласно которому состояние в этих случаях соответствует тревожной депрессии (легкой или нестойкой), характеризующейся сочетанием тревожных и депрессивных проявлений при наличии как минимум нескольких вегетативных симптомов (например, тремор, сердцебиение, абдоминальный дискомфорт). Смешанное тревожное и депрессивное расстройство диагностируется в случае относительного равновесия этих проявлений.

В классификации психических расстройств, принятой в США (DSM-IV) [22] смешанное тревожно-депрессивное расстройство, помещенное в диагностический класс «Тревожные расстройства» характеризуется как персистирующее или периодически возникающее расстройство настроения с чертами дисфории длительностью не менее 1 мес. и выявлением 4 или более из следующих 10 симптомов: затруднения концентрации внимания; нарушения сна (затрудненное засыпание, сонливость или беспокойный, не приносящий отдыха сон); чувство слабости или утраты энергии; раздражительность; беспокойство; плаксивость; склонность к чрезмерным опасениям; ожидание худшего; безнадежность (глубокий пессимизм в отношении будущего); низкая самооценка или чувство собственной малоценности. Расстройство сопровождается значительным клиническим дистрессом и/или нарушениями в социальной, профессиональной или других важных областях активности.

M. Fava [23] считает, что хотя некоторые из соматических симптомов депрессии (преимущественно такие, как физическая слабость и расстройства сна и аппетита) и перечислены в классификации DSM-IV как характерные для большого депрессивного расстройства (БДР), достаточно очевидно, что их значение в структуре данной нозологии явно недооценивается. В то же время клинический опыт говорит нам о том, что эти расстройства могут составлять большую часть жалоб депрессивных пациентов. И действительно, было установлено, что не менее 76% пациентов с диагнозом депрессии жалуются на те или иные соматические симптомы — различные типы болей, такие как головная боль, боль в животе, боли нежного характера без четкой локализации, боли в спине [24]. Также имеются убедительные доказательства того, что такие симптомы, как боль в спине, жалобы на боли и неприятные ощущения в мышцах и суставах и боли в груди, сами по себе могут быть предикторами тяжести депрессивного расстройства [25].

2 Нарушения циркадианного ритма сон-бодрствование в клинике депрессий

Сон – это функциональное состояние мозга и всего организма человека, имеющие отличные от бодрствования специфические качественные особенности деятельности центральной нервной системы и соматической сферы, характеризующееся торможением активного взаимодействия организма с окружающей средой и неполным прекращением сознательной психической деятельности. Сон и бодрствование являются функциональными состояниями человека, они тесно взаимосвязаны, и рассматривать их следует в едином цикле [26].

Эпидемиологические исследования показывают, что периодически страдают бессонницей около 35% населения. Любые расстройства сна негативно отражаются на здоровье человека, так как сон – это важнейший регулятор циркадных (околосуточных) биологических ритмов организма, значение которых заключается в регуляции функции органов и систем, взаимоотношениях с внешней средой.

Около 14% больных, обращающихся за помощью к врачам общей практики, предъявляют жалобы на бессонницу. Бессонница (инсомния) – это повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающиеся несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющиеся нарушениями дневной активности и деятельности. В DSM-IV [22] инсомния определяется как дефицит качества и количества ночного сна, необходимого для нормальной дневной деятельности. В МКБ – 10 [21] расстройства сна относятся к рубрике F51 «Расстройства сна неорганической природы», где диссомнии трактуются как первично психогенные состояния, при которых основным является эмоционально обусловленное нарушение количества или времени сна, то есть инсомния, гиперсомния и расстройство цикла сон-бодрствование.

К диагностическим критериям нарушений сна относится присутствие постоянно (более месяца) или периодически (более трех месяцев) трех или более из следующих 7 признаков: требуется более 30 минут, чтобы заснуть; всю ночь в голову «лезут мысли»; страх перед невозможностью заснуть; частые пробуждения в течение ночи; ранние пробуждения и невозможность повторного засыпания; сниженный фон настроения и депрессия; немотивированная тревога, страх.

Согласно последней международной классификации (2005) выделяются следующие расстройства сна:

- инсомнии;
- расстройства дыхания во сне;
- гиперсомния центрального характера;
- расстройства циркадианного ритма сна;
- парасомнии;
- двигательные нарушения во сне.

Этиопатогенетические факторы, участвующие в развитии расстройств сна могут быть различны. По механизмам возникновения выделяют следующие категории диссомний:

- бессонница, связанная с психологическими проблемами;
- бессонница, вызванная медицинскими проблемами;
- бессонница, обусловленная образом жизни;
- бессонница из-за неправильной гигиены сна;
- наследственная бессонница.

По типу течения в современной медицине выделяют следующие формы инсомнии:

- 1) транзиторная (преходящая), когда нарушения сна длятся от нескольких ночей до нескольких недель;
- 2) периодическая, когда сон нарушается в определенные жизненные или сезонные циклы;
- 3) хроническая, когда нарушения сна длятся более месяца.

Расстройства сна наиболее часто встречаются в клинике депрессии и входят в число как основных, так и дополнительных её диагностических критериев. Симптомомкомплекс депрессивного эпизода по МКБ-10 включает в себя следующие признаки, которые должны наблюдаться не менее двух недель:

Основные симптомы: Сниженное настроение в течение большей части дня вне зависимости от ситуации. Снижение (утрата) интересов и способности испытывать удовольствие от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями. Уменьшение активности, повышенная (выраженная) утомляемость и снижение энергии. В тяжелых случаях отмечают так называемый соматический синдром: *раннее утреннее пробуждение (за два часа и более до обычного времени подъема)*, усиление депрессии в утренние часы; заметная (объективно наблюдаемая) психомоторная заторможенность или агитация (тревожное беспокойство); снижение массы тела (на 5% и более в течение последнего месяца; снижение либидо.

Дополнительные симптомы: Снижение концентрации внимания. Сниженная самооценка и чувство неуверенности в себе. Идеи виновности и самоуничтожения. Мрачное пессимистическое видение будущего. Частые мысли о смерти, самоубийстве или самоповреждении. *Нарушения сна (преимущественно утренняя диссомния)*. Нарушения аппетита (чаще снижение). Таким образом, нарушения биологического ритма сон-бодрствование являются патогномичным симптомом депрессивных расстройств.

Многочисленными наблюдениями доказано, что настроение имеет четкую циркадианную ритмичность. У здоровых людей пик хорошего настроения приходится на утренние часы, затем настроение снижается на протяжении всего дня. Пациенты с депрессией, напротив, часто отмечают наихудшее настроение утром и медленное и постепенное улучшение настроения в течение дня. Более того, доказано, что наиболее тяжелые формы депрессии сопровождаются наиболее выраженными циркадианными нарушениями [27].

В зависимости от их синдромальной структуры, расстройства сна имеют некоторые особенности. С позиции современных взглядов на клиническую ти-

положио депрессий В.Н. Краснов [28] выделяет их следующие основные варианты: тоскливо-заторможенные, тревожно-ажитированные и тоскливо-апатические.

Тоскливо-заторможенные депрессии относятся к истинным меланхолическим депрессиям в их традиционном понимании [29, 30]. Для них характерна витализация депрессивного аффекта с необычайно тягостным, несопоставимым с обыденным опытом, тоскливым изменением настроения, вплоть до непереносимой боли, тяжести или жжения в груди, с заторможенностью и угнетением витальных влечений (либидо, аппетита). У этих больных содержание переживаний определяется идеями малоценности, самоуничтожения, самообвинения, иногда осуждения. Возможны сверхценные и бредовые идеи хондрического содержания. К эмоциональным нарушениям при тоскливых депрессиях относится также ангедония – отсутствие привычного чувства удовольствия и психическая анестезия – «чувство утраты чувств». Анестезия витальных эмоций нередко проявляется отсутствием чувства сна – отсутствием ощущения отдыха и бодрости при пробуждении, что является частым предметом жалоб этих больных.

Таким образом, для расстройств сна при тоскливо-заторможенных депрессиях характерны сокращение его длительности и раннее утреннее пробуждение с углублением подавленного настроения в утренние часы и переживаниями «первичного чувства вины», лишенного каких-либо объяснений и идеаторной разработки. У некоторых больных ухудшение настроения и общего самочувствия возникает после дневного сна.

Тревожно-ажитированные депрессии характеризуются преобладанием в клинической картине депрессивного аффекта ощущений внутреннего беспокойства, напряженности, которые больные характеризуют как состояние «натянутой струны внутри», «хлопотания», «жжения» и др. Переживания тревоги в этих случаях отличаются постоянством, смещением наибольшей выраженности к определенному времени суток, не только к утренним, но и к вечерним часам. В отличие от тоскливых депрессий, сопровождающихся гипостезией, для тревожных депрессий, характерна гиперстезия – усиление яркости чувственного тона восприятия. Как правило, обостряется восприятие неприятных и нежелательных ощущений (запахов, звуков и т.п.), которые становятся раздражающими, усугубляющими общее подавленное настроение. Эти пациенты становятся гиперчувствительными к ранее малозначимым психотравмирующим ситуациям с длительной фиксацией на любых эмоционально отрицательно окрашенных переживаниях, которые характеризуются проекцией в будущее их предполагаемой вины, нанесения ущерба окружающим, ожидание неопределенной беды, несчастья, катастрофы.

Расстройства сна при тревожных депрессиях преимущественно проявляются в трудностях засыпания, поверхностном сне с частыми пробуждениями и кошмарными сновидениями. Больные жалуются на невозможность заснуть из-за наплывов неприятных тревожных мыслей, опасений, что не смогут заснуть, неопределенных предчувствий и страхов. У таких больных часто формируется ограничительное поведение. Больные с тревогой ждут наступления ночи, бо-

ятся ложиться спать, страшась «умереть во сне», «куснуть и не проснуться», «провести кошмарную ночь», что вызывает стойкую инсомнию. Главным проявлением этой формы инсомнии (психофизиологическая инсомния) [28] является «страх сна», точнее страх в очередной раз не заснуть. Постепенно формируется негативная ассоциация, когда сама мысль о необходимости лечь в постель приводит к мозговой активации. Стойкие расстройства сна значительно ухудшают не только психическое, но и соматическое состояние этих пациентов.

Тоскливо-апатические депрессии характеризуются сочетанием подавленного настроения с отсутствием побуждений к деятельности. У этих пациентов апатия развивается как мотивационное угнетение в рамках собственно аффективного расстройства, то есть с переживанием недостатка заинтересованности в любой или слабо значимой деятельности. Для этих пациентов характерно нарастание замкнутости, отгороженности, сужение круга интересов и общения. Расстройства сна при тоскливо-апатических депрессиях наиболее часто проявляются в форме гиперсомнии. Достаточно продолжительный ночной сон не приносит этим больным желаемой бодрости, и общая заторможенность и сонливость остаются на протяжении всего дня, при этом они могут предъявлять жалобы на полное отсутствие сна в течение многих ночей, что является проявлением псевдоинсомнии. Основным симптомообразующим фактором в данном случае является нарушение восприятия собственного сна, связанное с особенностями ощущения времени в ночное время вследствие депрессии. Однако при объективном полисомнографическом исследовании сон не только присутствует, но его продолжительность превышает 8 часов (искаженное восприятие сна или «агнозия сна», «хондрия сна»). Из-за стойких нарушений сна такие пациенты часто не в состоянии полноценно трудиться, становятся обузой для близких.

3 Особенности клиники и диагностики депрессивных расстройств у пациентов учреждений первичной медико-санитарной помощи

В целях изучения клинических особенностей и совершенствования методов диагностики депрессивных расстройств у пациентов общей клинической практики, сотрудниками Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ РК проведено клинко-эпидемиологическое исследование по выявлению депрессивных расстройств у лиц, обращающихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) г. Алматы и Алматинской области [31]. Общее количество обследованных составило 1350 человек, клинические признаки депрессивных расстройств были выявлены у 230 пациентов, что составило 17,1%.

Практика показала, что диагностический процесс выявления депрессий у пациентов общей медицинской практики представлял определенные трудности, заключающиеся, прежде всего, в обнаружении собственно аффективных нарушений.

Сложность выявления депрессий в общей медицинской практике определяется значительным сходством ее клинических проявлений с симптомами соматических

заболеваний, поскольку первыми признаками депрессии являются измененное общее самочувствие, трудно объяснимые, массивные неприятные телесные ощущения. Более того, в некоторых случаях речь идет о "соматических масках" депрессии. Поэтому предосудкой успешного лечения депрессии у пациентов общей медицинской практики является ее адекватная феноменологическая и нозологическая диагностика. Распознавание депрессии в ряде случаев осложняется и диссимулятивными либо анозогнозическими тенденциями самих пациентов, их установками на "признание" соматической природы их страдания, отвержением возможности "дискредитирующего" психиатрического диагноза.

Для выделения группы обследованных с депрессивными расстройствами использовались описанные в литературе следующие критерии отбора пациентов:

- отсутствие объективных признаков соматического заболевания либо несоответствие тяжелых субъективных ощущений больного объективно выявляемой соматической патологии;
- несоответствие соматовегетативного "фасада" клинической картине соматического заболевания даже с учетом индивидуальной variability его проявлений;
- миграция симптомов соматического страдания (смена жалоб от одной органной системы к другой);
- наличие устойчивых патогенетических необоснованных вариантов сочетания соматовегетативных симптомов разных функциональных систем;
- специфический медицинский анамнез — неопределенность диагностики соматического страдания (типа "дистония", "дисфункция" и др.); не подтвержденный объективными методами диагноз соматического заболевания; настойчивое обращение за медицинской помощью, несмотря на очевидное отсутствие результатов лечения; неэффективность соматической терапии.

В анамнезе обследованных обращалось внимание на такие факты, как перенесенные жизненные невзгоды (потеря члена семьи, миграция, потеря работы и др.), наличие тяжелого соматического заболевания, ранняя инвалидизация и уход с работы в связи с плохим самочувствием, переходящие периоды плохого самочувствия без верифицированной соматической патологии.

Приоритетными в диагностике все же явились основные критерии депрессии по МКБ-10 [21]: сниженное настроение, спад психической и физической активности и нарушение соматического тонуса. Дополнительно учитывалось: подчиненность самочувствия суточному ритму с улучшением вечером, реже — утром; периодичность (сезонность) манифестации болезненной симптоматики, ремитирующее течение, спонтанность возникновения и исчезновения приступов заболевания; наличие предменструального синдрома у женщин; стойкие нарушения сна; улучшение состояния на фоне приема антидепрессантов.

Среди 230 обследованных пациентов ПМСП с депрессивными расстройствами явно преобладали женщины (165 человек — 71,7%), мужчин было значительно меньше (65 человек — 28,3%). Возрастной состав этих больных характеризовался некоторым преобладанием больных в возрастных группах 21-29 лет (21,3%) и 50-59 лет (18,3%).

Изучение анамнестических сведений больных с депрессивными расстройствами показало, что у 51 из них (22,2%) имелась отягощенная наследственность, преимущественно соматической патологией (19,6%), а психические расстройства у близких родственников отмечались только у 2,6% больных. Анализ данных, полученных в результате экспериментально-психологического обследования больных с депрессивными расстройствами (с использованием теста Шмишека), показал, что наиболее часто встречающимися личностными характеристиками у этих пациентов были тревожность (41,7%) и эмотивность (32,2%). Преобладающий тревожный тип личности у больных с депрессивными расстройствами во многом определял и частоту субклинических и клинических признаков тревоги при их обследовании по шкале HADS (62,7%).

Выявленные у пациентов ПМСП депрессивные расстройства в диагностическом отношении можно было квалифицировать по МКБ-10 как депрессивное расстройство органической природы (F06.32) — 13%, легкий или умеренный депрессивный эпизод, дистимия (F32-F34) — 51,7%, депрессии в рамках невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (F40-F45) — 35,3%. Структура депрессивных расстройств пациентов ПМСП в соответствии с диагностическими критериями по МКБ-10 представлена на рисунке 1.

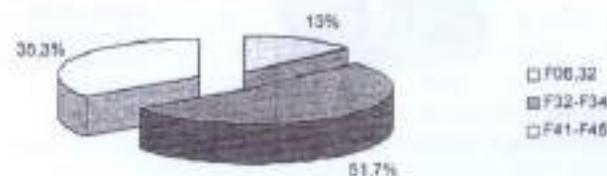


Рис. 1 - Квалификация по МКБ-10 депрессивных расстройств, выявленных у пациентов ПМСП

Признаки *депрессивного расстройства органической природы (F06.32)* были выявлены у 30 больных (13% от общего числа пациентов ПМСП с депрессивными расстройствами). Ведущую роль в генезе дисфункции центральной нервной системы (ЦНС) у этих пациентов играли сосудистые поражения головного мозга вследствие атеросклероза и гипертонической болезни (26 пациентов — 86,7%), травматическая этиология встречалась гораздо реже (4 пациента — 13,3%). В соответствии с критериями МКБ-10 депрессивным расстройствам у этих пациентов предшествовало соматическое расстройство (сосудистое заболевание головного мозга) или черепно-мозговая травма и оно не было спровоцировано какой-либо психотравмирующей ситуацией. Симптомы де-

прессии у этих пациентов сочетались с другими признаками органического заболевания головного мозга: жалобами церебрального характера, метеозависимостью, эмоциональной лабильностью, различной степени выраженности когнитивными и мнестическими нарушениями, неврологической микросимптоматикой (при осмотре невропатологом выставлялся диагноз - дисциркуляторная энцефалопатия). Практически у всех этих больных выявлялся стойкий астенический фон, а подавленное настроение появлялось чаще в осенне-весенние периоды на фоне усиления астенических психических расстройств с раздражительной слабостью, эмоциональной лабильностью, частыми головными болями и колебаниями артериального давления. По клиническим проявлениям депрессивные расстройства при органическом заболевании головного мозга чаще носили характер астенических (23 больных - 76,7%) и дисфорических (5 больных - 16,7%) депрессий, другие клинические типы депрессий встречались в единичных случаях - 6,6% (тревожный, сенесто-ипохондрический). Синдромальная структура депрессивных состояний в рамках органических психических расстройств представлена на рисунке 2.



Рис. 2 - Синдромальная структура депрессивных расстройств органической природы (F06.32) у пациентов ПМС

Наиболее часто (119 больных - 51,7%) у пациентов ПМС выявлялись признаки депрессивных расстройств, соответствующих критериям рубрики МКБ-10 «Аффективные расстройства настроения», при которых основным нарушением является изменение аффекта или настроения, чаще в сторону угнетения. Выявленные у пациентов ПМС при настоящем обследовании депрессивные расстройства характеризовались преимущественно легкой и средней степенью тяжести: *легкий депрессивный эпизод (F32.0)* - 59 пациент (49,6% от общего количества больных с аффективными расстройствами настроения) и *умеренный депрессивный эпизод (F32.1)* - 30 пациентов (25,2%). Реже состояние больных можно было квалифицировать как *рекуррентное депрессивное расстройство (F33.0-F33.9)* - 21 пациент (17,6%) и *хронические (аффективные) расстройства настроения (F34.0-F34.1)* - 9 пациентов (7,6%).

Депрессивные расстройства определялись общими диагностическими критериями соответствующих рубрик МКБ-10, предусматривающих стойкое (не менее 2 недель) снижение настроения или утрату интереса и удовольствия от любых видов деятельности, изменение в повседневной жизни в виде снижения работоспособности и социальной дезадаптации с нарушениями в соматической сфере. Депрессивные эпизоды, выявлявшиеся у пациентов ПМС, по клиническим проявлениям имели некоторые особенности:

- маскированный (соматизированный) характер депрессивных расстройств;
- анозогнозия депрессивного расстройства, проявлявшаяся в том, что больные, даже отмечая подавленное настроение, не расценивали это как психическое расстройство, а связывали свое состояние с обострением соматического заболевания или социальными проблемами;
- гипергнозия соматической патологии, проявляющаяся в высокой субъективной значимости переживаний, связанных с соматическим (телесным) неблагополучием;
- депрессивный фон настроения не имел выраженных суточных колебаний, но был тесно связан с дополнительными психотравмирующими обстоятельствами;
- полиморфизм проявлений, сочетание подавленного настроения с тревогой, астенией, сверхценными идеями ипохондрического содержания, социофобиями.

В синдромальной структуре депрессий, относящихся к рубрике F3 по МКБ-10, преобладали астенический (37 больных - 31,1%) и апатический (28 больных - 23,5%) типы депрессий. Реже встречались дисфорический (17 больных - 14,3%), меланхолический (14 больных - 11,8%) и анестетический (13 больных - 10,9%) типы. Синдромальная структура депрессивных расстройств, относящихся к аффективным расстройствам настроения представлена на рисунке 3.

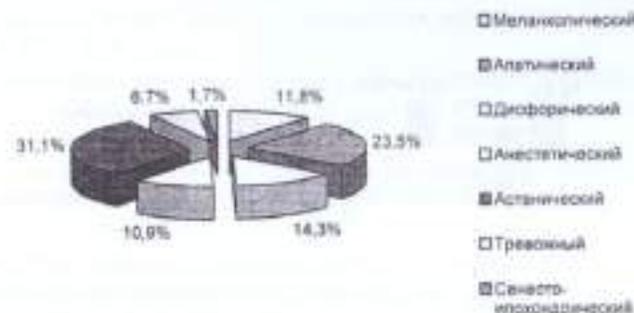


Рис. 3 - Синдромальная структура депрессивных расстройств, относящихся к рубрике МКБ-10 - «Аффективные расстройства настроения» (F32-F34) у пациентов ПМС

Более трети (81 больной – 35,3%) пациентов ПМСП с депрессивными расстройствами составили больные, психические расстройства которых можно было квалифицировать в рубрике МКБ-10 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства». В данную диагностическую группу были объединены депрессивные расстройства, в генезе которых преобладающее значение имели острые и пролонгированные психотравмирующие ситуации. Ведущими симптомами в клинической картине вышеуказанных расстройств у обследованных пациентов ПМСП были депрессия и тревога. По мнению ряда авторов [32, 33] разделение в МКБ-10 тревожных и депрессивных расстройств не вполне соответствует клинической реальности, поскольку в 96% случаев депрессии сопутствует тревога. По мнению Ромасенко Л.В. с соавт. [33], депрессия и тревога могут рассматриваться как две симптоматические стадии единого аффективного расстройства, характеризующиеся различной пропорцией тревожной и депрессивной симптоматики.

Изучение клинических особенностей синдромальной структуры депрессивных расстройств, которые в материалах настоящего исследования отнесены к рубрике МКБ-10 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F40-F49) также показало преобладание тревожного типа депрессий, который был выявлен у 61 пациента, что составило 75,3% от общего количества обследованных данной группы. У 17 пациентов (20,9%) психическое состояние можно было квалифицировать как сенесто-ипохондрическую депрессию, а другие клинические типы депрессивных расстройств встречались в этой группе редко: апатический тип – 2 больных (2,5%) и дисфорический тип – 1 больной (1,3%). Синдромальная структура депрессивных расстройств, относящихся к рубрике МКБ-10 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства», которые были выявлены у пациентов ПМСП, представлена на рисунке 4.



Рис. 4 - Синдромальная структура депрессивных расстройств, относящихся к рубрике МКБ-10 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F40-F49) у пациентов ПМСП

В соответствии с критериями МКБ-10 пациентам были установлены следующие диагнозы: *смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2)* – 29 больных (35,8%), *расстройства адаптации (F43.2)* – 41 больной (50,6%) и *соматоформные расстройства (F45.0-F45.3)* – 11 больных (13,6%), что представлено на рисунке 5.

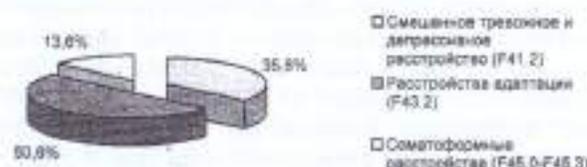


Рис. 5 - Распределение пациентов ПМСП с депрессивными расстройствами в соответствии с диагностическими критериями рубрики МКБ-10 F40-F49.

Представленные на рисунке 5 данные наглядно свидетельствуют о том, что наиболее часто (50,6%) среди пациентов данной группы выявлялись признаки *расстройств адаптации: кратковременная депрессивная реакция (F43.20)* – 17 больных (21%), у которых отмечались неглубокие психогенные депрессивные расстройства длительностью не более 1 месяца; *продолжительная депрессивная реакция (F43.21)* – 11 больных (13,6%), когда депрессивные расстройства развивались на фоне длительной психотравмирующей ситуации в течение периода, не превышающего 2 года, и *смешанная тревожная и депрессивная реакция (F43.22)* – 13 больных (16%).

Расстройства адаптации развивались у обследованных пациентов как реакция на изменения жизненного стереотипа, индивидуально психологически значимые психотравмирующие события, препятствующие полноценному социальному функционированию. Среди стрессовых факторов у пациентов ПМСП особое место занимали психотравмирующие моменты, связанные с установлением диагноза соматического заболевания (нозогении): страх перед различными видами обследования, опасения по поводу возможно неблагоприятного, опасного для жизни прогноза выявленного заболевания, страх утраты трудоспособности, социального престижа и др. Эти переживания вызывали у больных психологически понятное чувство тревоги и подавленное настроение. Формированию клинических признаков депрессивного расстройства способствовали прерогидные тревожно-мнительные и дистимические черты характера, дополнительные социально-стрессовые факторы, снижающие адаптивные возможности пациента (неблагоприятные жилищные и материально-бытовые условия, кон-

фликтные взаимоотношения с родственниками, переживание разлуки с близкими, одиночество и др.).

Клиническая картина депрессии в группе пациентов с расстройством адаптации формировалась в соответствии с симптомами основного соматического заболевания, как бы повторяя жалобы, ощущения больных, их представления о внешних проявлениях соматического заболевания, по поводу которого они наблюдались у терапевта. При этом симптомы соматической патологии утяжелялись симптомами депрессии, что проявлялось в характерных клинических признаках: несоответствии субъективно тяжелого состояния пациента объективно выявляемой соматической патологии, малая эффективность от патогенетической терапии основного соматического заболевания. Эти данные подтверждают результаты исследований Л.Ю. Хлебниковой (2004) [34], в которых указывается на особенности клинических характеристик депрессивных расстройств у больных в общей медицинской практике. В своей работе автор указывает на феномен «воспроизведения» в картине депрессии симптомов соматического заболевания, даже если эта болезнь существует в стадии ремиссии.

Более чем у трети больных с депрессивными расстройствами, квалифицированными по критериям МКБ-10 в рубрике «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства», выявлялись признаки *смешанного депрессивного и тревожного расстройства (F41.2)* – 29 больных (35,8%). Клиническая картина депрессий у этих больных характеризовалась большей долей тревожных расстройств. Постоянное чувство тревоги, которое испытывали эти пациенты, в основном было связано с опасениями за свое здоровье, часто переходящее в страх «внезапной смерти от сердечного приступа» (кардиофобия) или внезапной смерти от инсульта при повышении артериального давления. Приступы тревоги и страха по своим клиническим проявлениям были схожи с паническими атаками и сопровождалась массивными соматовегетативными расстройствами: сердцебиение, ощущение перебоев в сердце, повышение артериального давления, ощущение жара, сменяющееся ознобом, чувство нехватки воздуха и т.п. Особенностью этих состояний было их учащение при углублении депрессивных расстройств, связанном с дополнительными психотравмирующими факторами. В анамнезе этих больных часто имелись указания на внезапную смерть близкого человека в связи с заболеванием сердца или инсультом. При расспросе эти пациенты, как правило, не предъявляли жалоб на тревогу, страхи и подавленное настроение. Они были полностью фиксированы на соматических ощущениях и активно предъявляли жалобы на приступы сердцебиений, одышку, подъемы АД, сопровождающиеся «полуобморочными» состоянием с чувством онемения различных частей лица и конечностей. Свое подавленное настроение они считали «нормальным» для человека, страдающего тяжелым соматическим заболеванием. Постоянное чувство тревоги они связывали с ожиданием «сердечного приступа» или «гипертонического криза», опасались остаться в этот момент без посторонней помощи, поэтому часто настаивали на стационарном лечении, так как под наблюдением медперсонала приступы становились реже или совсем прекращались.

Соматоформные расстройства (F45.0-F45.3) были выявлены у 11 пациентов ПМСП, что составило 13,6% от общего количества больных с депрессивными расстройствами. Психическое состояние этих пациентов в синдромальном отношении можно было квалифицировать как сенесто-ипохондрические депрессии. В соответствии с диагностическими критериями МКБ – 10 в данную группу были отнесены пациенты ПМСП, которые настойчиво предъявляли жалобы на соматические расстройства и постоянно требовали проведения различных обследований вопреки подтверждающимся отрицательным результатам и заверениям врачей об отсутствии объективных признаков соматического заболевания. Даже при наличии отчетливых депрессивных и тревожных симптомов, установлении связи возникновения симптоматики с негативными событиями и психотравмами, эти пациенты категорически отвергали возможность психогенной обусловленности имеющихся расстройств. Они негативно относились к беседе с психиатром, соглашались на клиничко-психопатологическое и экспериментально-психологическое обследование только для того, «чтобы доказать свое психическое здоровье». Они трудно поддавались психотерапевтической коррекции, продолжали настаивать на физической природе своего заболевания и необходимости продолжения дальнейшего обследования. Демонстративность в поведении этих больных, манерность, особая эмоциональность в предъявлении жалоб и описании тяжести своего состояния, свидетельствовали об участии в формировании соматоформных расстройств истерических черт личности этих больных.

В соответствии с диагностическими критериями рубрик МКБ-10 F45.0-F45.3 пациентам были установлены следующие диагнозы: *соматизированное расстройство (F45.0)* – 3 больных (3,7% от общего количества пациентов, отнесенных к рубрике F40-F49 по МКБ-10), *соматоформная вегетативная дисфункция сердечно-сосудистой системы (F45.30)* – 4 больных (4,9%) и *соматоформная вегетативная дисфункция дыхательной системы (F45.33)* – 4 больных (4,9%).

Эти больные предъявляли массу жалоб, которые носили полисистемный характер, иногда с преобладающей фиксацией на сердечно-сосудистой и дыхательной системах. Это были жалобы на головные боли и головокружения, боли в груди с нетипичной для истинных кардиальных болей иррадиацией (вверх в шею и голову), одышку с приступами нехватки воздуха и ощущением «кома» в гортани, спастические боли в животе и тошноту, общую слабость, периодическое повышение температуры тела, покраснение и зуд отдельных участков кожи и т.п. Несмотря на многочисленные обследования, соматической патологии у этих пациентов не выявлялось либо тяжкие субъективные ощущения больного не соответствовали объективно выявляемой соматической патологии. В связи с постоянным чувством неудовлетворенности в проводимых обследованиях эти больные были раздражительны, слезливы, заявляли о том, что в связи с болезнью, общей слабостью они не способны выполнять свои обязанности, вынуждены оставить работу. Фон настроения этих больных был подавлен с ощущением безнадежности, иногда больные говорили, что их беспокоят мысли о смерти.

Суицидальные высказывания чаще носили демонстративно-шантажный характер с целью добиться очередного обследования или госпитализации.

Преувеличенные опасения за свое здоровье, чрезмерная фиксация на минимых симптомах соматического заболевания, постоянное стремление к многочисленным обследованиям, противопоставление собственных представлений о природе имеющихся расстройств результатам объективных обследований позволяли квалифицировать имеющиеся у этих пациентов расстройства как сенесто-ипохондрические депрессии.

Таким образом, анализ синдромальной структуры выявленных у пациентов ПМСП депрессивных расстройств позволил определить некоторую предпочтительность отдельных клинических типов депрессий в структуре психически расстройств по МКБ-10. Так, «депрессивное расстройство органической природы» (F06.32) наиболее часто проявлялось в форме астенического (76,7%) и дисфорического (16,7%) типов депрессивных расстройств; депрессии в структуре «аффективных расстройств настроения» (F32-F34) у пациентов ПМСП также чаще проявлялись в форме астенического (31,1%) и апатического (23,5%) типов, а для «невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств» (F41-F45) наиболее характерными оказались тревожный (75,3%) и сенесто-ипохондрический (20,9%) типы депрессий.

Сводные данные о клинических типах депрессивных расстройств, наблюдавшихся у пациентов ПМСП в рамках психических расстройств, относящихся к различным рубрикам МКБ-10, представлены в таблице 1.

Таблица 1- Клиническая структура типов депрессивных расстройств, квалифицированных в различных рубриках МКБ-10

Клинический тип депрессии	Депрессивные расстройства						Итого:	
	F06.32		F32-F34		F41-F45			
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Меланхолический	-	-	14	11,8	-	-	14	6,1
Апатический	-	-	28	23,5	2	2,5	30	13
Дисфорический	5	16,7	17	14,3	1	1,3	23	10
Австегический	-	-	13	10,9	-	-	13	5,7
Астенический	23	76,7	37	31,1	-	-	60	26,1
Тревожный	1	3,3	8	6,7	61	75,3	70	30,4
Сенесто-ипохондрический	1	3,3	2	1,7	17	20,9	20	8,7
Итого:	30	100	119	100	81	100	230	100

4 Коморбидность депрессивных расстройств с соматической патологией

Анализ коморбидности депрессивных расстройств с соматической патологией проводился по 4 заболеваниям, наиболее часто встречающимся среди обследованного контингента ПМСП и традиционно относящихся к психосоматическим: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) и бронхиальная астма (БА).

Из числа пациентов ПМСП, у которых были выявлены депрессивные расстройства, вышеуказанные соматические заболевания изолированно или в различных их сочетаниях встречались у 123 больных (53,5%). Наиболее часто у пациентов ПМСП депрессивные расстройства отмечались у больных с артериальной гипертензией (82 пациента – 66,7%) и ишемической болезнью сердца (67 пациентов – 54,5%), нередко, в их сочетании, реже депрессивные расстройства выявлялись у больных сахарным диабетом (23 больных - 18,7%) и бронхиальной астмой (15 больных - 12,2%).

Результаты настоящего исследования показывают, что «сосуществование» психических и соматических расстройств практически никогда не бывает «независимым». Анализ анамнестических сведений обследованных пациентов ПМСП позволил установить, что влияние депрессивных расстройств на клинику и течение соматических заболеваний возможно в следующих вариантах:

-этиологический, когда депрессивное расстройство предшествовало соматической патологии, которая развивалась вторично по патогенетическому механизму психосоматического расстройства (14 больных – 11,4%);

-сенситилизирующий, при котором депрессия являлась эмоциональным фоном, ослабляющим защитные механизмы организма, что предрасполагало к развитию соматической патологии (часто генетически обусловленной) (12 больных – 9,8%);

-декомпенсирующий, когда соматическая патология предшествовала депрессии, возникновение которой вызывало обострение хронического соматического заболевания (32 больных – 26%);

-патопластический эффект проявлялся в искажении типичной картины соматического заболевания, что прослеживалось в нехарактерных для данного соматического расстройства жалобах больного, в полиморфности и изменчивости симптоматики, существенно затрудняющих диагностику соматического заболевания (54 больных – 43,9%);

-патокинетический эффект заключался в ухудшении динамики соматического заболевания, резистентности к проводимой терапии, что приводило к быстрому истощению компенсаторных возможностей отдельных органов и систем организма больного, неблагоприятному прогнозу соматического заболевания со стойкой утратой трудоспособности (11 больных – 8,9%), что показано на рисунке 6.

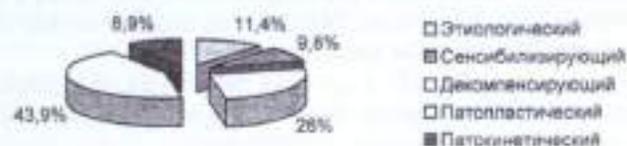


Рис. 6 - Механизмы влияния депрессивных расстройств на клинику и течение соматической патологии

Изучение влияния депрессивных расстройств на клинику и течение соматической патологии у пациентов ПМСП показало, что наиболее часто (43,9%) депрессивные расстройства влияли на клиническую картину соматической патологии путем усугубления тяжести предъявляемых больными жалоб, что не соответствовало объективным показателям соматического состояния пациентов, т.е. депрессии оказывали *патопластическое влияние* на клинику соматического заболевания. Психогенные депрессии чаще оказывали *декомпенсирующее влияние* (26%), что клинически проявлялось в объективном ухудшении (декомпенсации) соматического состояния пациентов в условиях психотравмирующих ситуаций.

Анализ клинических наблюдений сочетания депрессивных расстройств с соматической патологией позволил выявить некоторую предпочтительность (но не абсолютную избирательность) клинических форм депрессий при отдельных соматических заболеваниях или их сочетаниях.

Соматическая патология у обследованных пациентов ПМСП отмечалась как в форме отдельного соматического заболевания (48%), так и в различных сочетаниях соматических расстройств (52%).

Таблица 2 - Клиническая структура депрессивных расстройств при различных формах соматической патологии

Соматические расстройства	Депрессивные расстройства						Итого:	
	F06.32		F32-F34		F41-F45			
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
Артериальная гипертензия (АГ)	5	16,7	2	7,2	23	35,4	30	24,4
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	2	6,7	4	14,3	11	16,9	17	13,8
Сахарный диабет (СД)	2	6,7	-	-	2	3,1	4	3,3
Бронхиальная астма (БА)	-	-	3	10,7	5	7,7	8	6,5
АГ + ИБС	11	36,7	10	35,7	17	26,1	38	30,9
АГ + СД	3	10	5	17,8	2	3,1	10	8,1
АГ + БА	1	3,3	1	3,6	2	3,1	4	3,3
ИБС + СД	4	13,2	3	10,7	2	3,1	9	7,3
ИБС + БА	2	6,7	-	-	1	1,5	3	2,4
Итого:	30	100	28	100	65	100	123	100

Клиническая структура депрессивных расстройств у больных *артериальной гипертензией* характеризовалась явным преобладанием депрессий, относящихся к рубрике МКБ-10 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F41-F45) – 76,7%. Депрессии, относящиеся к органическим психическим расстройствам (F06.32), составили 16,6%, а депрессии, которые можно было квалифицировать как аффективные расстройства настроения (F32-34) – 6,7% (рисунок 7).

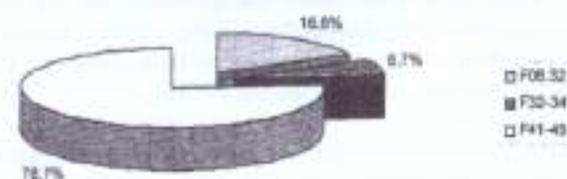


Рис. 7 - Клиническая структура депрессивных расстройств у больных с монодиагнозом - артериальная гипертензия

У больных с *ишемической болезнью сердца* также преобладали депрессии, относящиеся к рубрике МКБ-10 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F41-F45) – 64,7%. На втором месте по частоте в данной группе стоят депрессии, относящиеся к аффективным расстройствам настроения (F32-34) – 23,5%, а депрессии органической природы (F06.32) составили 11,8% (рисунок 8).

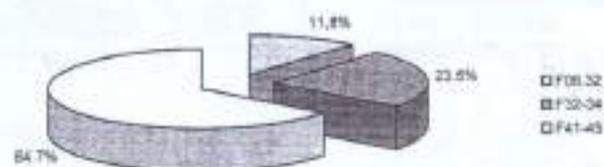


Рис. 8 - Клиническая структура депрессивных расстройств у больных с монодиагнозом – ишемическая болезнь сердца

Клиническая структура депрессивных расстройств у больных *бронхиальной астмой* характеризовалась двумя вариантами депрессий: депрессии, относящиеся к рубрике МКБ-10 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F41-F45) - 62,5% и депрессии, квалифицированные в рубрике МКБ-10 «Аффективные расстройства настроения» (F32-34) – 37,5%.

Среди обследованных пациентов ПМСП было только 4 больных с *сахарным диабетом*, что не позволяет сделать каких-либо статистически значимых заключений, можно только отметить, что при данной форме соматической патологии в равных долях выявлялись депрессии, относящиеся к органическим психическим расстройствам (2 пациента – F06.32) и депрессии в структуре невротических, связанных со стрессом расстройств (2 пациента – F43.21).

Несколько иной представляется клиническая структура депрессивных расстройств у больных с сочетанной соматической патологией, где доля депрессивных расстройств органической природы (32,8%) вдвое больше, по сравнению с пациентами с соматическим монодиагнозом (15,3%), у которых явно преобладают невротические депрессии (69,4%).

Статистические данные позволяют сделать вывод о том, что сочетание двух и более соматических заболеваний является фактором, предрасполагающим к развитию органического поражения головного мозга (преимущественно сосудистого генеза), проявляющегося депрессивными расстройствами органической природы.

Депрессивные эпизоды, выявлявшиеся у пациентов ПМСП, по клиническим проявлениям имели некоторые особенности:

- маскированный (соматизированный) характер депрессивных расстройств;

- анозогнозия депрессивного расстройства, проявлявшаяся в том, что больные, даже отмечая подавленное настроение, не расценивали это как психическое расстройство, а связывали свое состояние с обострением соматического заболевания или социальными проблемами;

- гипертония соматической патологии, проявляющаяся в высокой субъективной значимости переживаний, связанных с соматическим (телесным) неблагополучием;

- депрессивный фон настроения не имел выраженных суточных колебаний, но был тесно связан с дополнительными психотравмирующими обстоятельствами;

- полиморфизм проявлений, сочетание подавленного настроения с тревогой, астенией, сверхценными идеями ипохондрического содержания, социофобиями.

Таким образом, важной предпосылкой эффективной терапии депрессивных расстройств у пациентов общей медицинской практики являются их раннее выявление и правильная синдромальная и нозологическая квалификация.

5 Инновационные подходы к терапии депрессивных расстройств у пациентов общей клинической практики

Для лечения депрессивных расстройств в настоящее время широко применяются психотропные препараты с преимущественным воздействием на патологически сниженное настроение, так называемые тимоаналептики или антидепрессанты.

Термин «тимоаналептическое действие» впервые применил в 1957г. R.Kuhn, который, изучая фармакотерапевтические свойства имипрамина, применявшегося в качестве антигистаминного средства в дерматологии, обнаружил его антидепрессивное действие. Вслед за этим было синтезировано большое количество антидепрессантов с различным спектром действия. Исторически сложилось так, что первые антидепрессанты делились на две группы: ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Такое разделение было связано с различным механизмом действия этих препаратов: если ИМАО блокировали моноаминоксидазу и повышали количество моноаминовых медиаторов в синаптической щели, как норадренергических, так и серотонинергических синапсов, то ТЦА блокировали обратный захват нейромедиатора пресинаптической мембраны, что повышало концентрацию нейромедиатора и усиливало его действие на рецепторы постсинаптической мембраны.

Теоретические предпосылки разработки данных препаратов основывались на норадреналиновой гипотезе, согласно которой депрессия связана с недостатком норадреналина в синаптической щели. Но в 60-е годы прошлого века научными исследованиями было доказано значение другого нейромедиатора – серотонина, в связи с чем, появилась новая группа антидепрессантов – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Многочисленными исследованиями был доказан хороший терапевтический эффект СИОЗС при лечении различных форм депрессивных расстройств, в то же время при их использовании в клинической практике был выявлен ряд нежелательных побочных эффектов. По данным Комитета по контролю безопасности лекарственных средств наиболее распространенной неблагоприятной реакцией на все СИОЗС является тошнота. Отмечены и другие эффекты побочного действия этих препаратов: при лечении циталопрамом – головная боль, тремор, головокружение и потливость; флуоксетином – головная боль, крапивница, сыпь (неуточненная) и возбуждение; флувоксамином – рвота, понос, тремор и головокружение; пароксетином – реакция отмены, головокружение, тремор и головная боль; сертралином – понос, головная боль, головокружение и тремор [35].

В последние годы ученые также стали возвращаться к незаслуженно отодвинутой на задний план норадреналиновой теории депрессивных расстройств, доказывая одновременное участие как серотонинергических и так норадреналинергических нейромедиаторных систем в патогенезе депрессивных расстройств, что позволило создать более совершенные антидепрессанты, фармакологическое действие которых основано на селективном ингибировании обратного захвата и серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

Несмотря на значительный прогресс в представлениях о патогенезе депрессий, цепь его биологических механизмов остается недостаточно изученной. Существуют данные, показывающие, что нарушение серотонинергической передачи не играет ключевой роли в развитии депрессии, а только отражает одну из стадий депрессивного «каскада», определенное значение в котором имеет также дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Симптомы депрессии, обусловленные нарушением циркадных ритмов, не всегда в достаточной степени реагируют на терапию и часто стойко сохраняются на фоне применения стандартных антидепрессантов, повышая риск рецидива [36-39], что вызывает необходимость более углубленного изучения этиопатогенеза депрессий и разработки новых подходов к их эффективной терапии.

Современные нейрофизиологические исследования, установившие ведущую роль дезорганизации циркадных ритмов в патогенезе депрессий, позволили разработать новые подходы к их терапии с использованием мелатонинергических антидепрессантов.

В этой связи первой инновацией в терапии депрессий за последние 10 лет явился препарат вальдоксан, действующим началом которого является агомелатин. Это новый антидепрессант, действующий как агонист мелатонинергических MT₁/MT₂ рецепторов и антагонист рецепторов 5-HT_{2C}, запускающий каскад восстановительных реакций в гипоталамусе. Агомелатин (вальдоксан), имитируя эффекты эндогенного мелатонина, способен регулировать и синхронизировать циркадные ритмы, что определяет его высокую эффективность при депрессивных состояниях любой степени тяжести [39-42].

Уникальный механизм действия агомелатина (вальдоксана) обеспечивает широкий спектр антидепрессивной эффективности с редукцией не только ядер-

ных симптомов депрессии (стойко подавленное настроение, идеи самоуничтожения, виновности), но и с коррекцией симптомов, которые обычно остаются без изменений или даже ухудшаются при терапии другими антидепрессантами, в первую очередь нарушения цикла сон-бодрствование, ангедония, утрата влечений или интересов [43, 44].

Агомелатин, разрывая замкнутый порочный круг взаимного неблагоприятного влияния депрессий на сон и расстройство сна на клинику и течение депрессий, обеспечил новый клинический подход к терапии депрессивных расстройств с позиций комплексного регулирования циркадного ритма сон-бодрствование [45], превосходя по своей эффективности другие современные антидепрессанты (СИОЗС и СИОЗСН).

Согласно клиническим исследованиям, проведенным Kasper S, Hajak G, Wulff K, et al. [46], уже на второй неделе терапии процент пациентов, ответивших на лечение, среди лиц, принимающих агомелатин (вальдоксан), в два раза выше в сравнении с пациентами, получающими сертралин (СИОЗС). Результаты 6-недельного рандомизированного двойного слепого исследования с участием более 300 пациентов с умеренной или тяжелой депрессией показали, что агомелатин (вальдоксан) обеспечивает достоверно более выраженное улучшение баллов Шкалы тревоги Гамильтона (HARS) в сравнении с сертралином (различия в 2.34 балла; P=0.017). Кроме того, преимущество агомелатина (вальдоксана) над сертралином проявилось в динамике средних баллов подшкалы HARS для оценки психической тревоги (различия в 1.26 балла; P=0.031) и соматической тревоги (различия в 1.00 балла; P=0.028). Авторы отмечают, что по выражению самих пациентов, принимающих агомелатин (вальдоксан), они впервые за весь период заболевания обретают способность испытывать удовольствие, более мотивированы продолжать лечение, что обеспечивает оптимальный результат в терапии депрессии.

Hale A, Corral RM, Mercasí C [47] получили дополнительные доказательства более мощного чем у СИОЗС антидепрессивного эффекта агомелатина (вальдоксана) в рамках международного 8-недельного рандомизированного двойного слепого исследования с участием более 500 пациентов с тяжелой депрессией непсихотического уровня. Пациенты с тяжелой депрессией по критерию суммарного стартового балла 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D-17) ≥ 25 (средний стартовый суммарный балл 28,6) и балла Шкалы общего клинического впечатления – Тяжесть заболевания ≥ 4 (средний стартовый балл 5,0) получали терапию агомелатином (вальдоксаном) или (флуоксетином) в течение 8 недель. Средняя редукция суммарного балла HAM-D-17 была достоверно более выраженной при использовании агомелатина (вальдоксана) в сравнении с СИОЗС (флуоксетином) P=0,024. Более того, доля респондеров по критерию 1 или 2 балла по Шкале общего клинического впечатления – Улучшение (CGI-I) была достоверно более высокой в группе вальдоксана в сравнении с группой флуоксетина (77,7 против 68,8%; P=0,023). Различия между терапевтическими группами по степени улучшения состояния пациентов в соответствии с баллами CGI-S фиксировались психиатрами через 2 недели терапии со статистически достоверным превосходством вальдоксана (P=0,035).

Исследованиями, проведенными в 2007г. Lemoine P, Guillemainault C, et al. [43], доказано, что применение агомелатина (вальдоксана) оказалось более эффективным в отношении основных показателей качества жизни пациентов с депрессией, таких как «хорошее самочувствие», «активность в дневное время», «качество сна» по сравнению с широко используемой в настоящее время терапией депрессий селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Установлено, что 12-ти недельная терапия агомелатином (вальдоксаном) обеспечивает более высокие доли пациентов в ремиссии в сравнении с венлафаксином, позволяя достичь ремиссии у трех из каждых четырех (73%) пациентов [48]. Важно, что терапия агомелатином (вальдоксаном) предоставляет пациентам наилучший шанс выздоровления от депрессии, поскольку сочетает в себе высокую эффективность, стойкость эффекта на протяжении длительного времени с защитой от потенциальных рецидивов и повторных эпизодов.

Kasper S, Hale A, et al. В 2008 году выполнили мета-анализ объединенных данных, полученных у пациентов с депрессией, получавших терапию СИОЗС (флуоксетин, сертралин или эсциталопрам), ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН; венлафаксин) или агомелатином (вальдоксаном) [49]. В подгруппе пациентов с тяжелой депрессией (стартовый суммарный балл HAMD-17 ≥ 25), из которых 499 пациентов получали агомелатин (вальдоксан) и 514 пациентов получали СИОЗС/ИОЗСН в течение 6-8 недель, установлено достоверное превосходство агомелатина (вальдоксана) по выраженности редукции суммарного балла HAMD-17 ($P=0.014$). Кроме того, доля респондеров (по критерию редукции стартового суммарного балла HAMD-17 на $\geq 50\%$) также была больше при терапии агомелатином (вальдоксаном) в сравнении с СИОЗС/СИОЗСН (71.5% против 65.3% соответственно; $P=0.005$) [17]. Важно отметить, что подобное уникальное преимущество агомелатина (вальдоксана) не связано с ухудшением переносимости терапии, поскольку процент пациентов, преждевременно исключенных из исследования из-за нежелательных явлений, был ниже при терапии агомелатином, чем при использовании СИОЗС/ИОЗСН (6.3% против 10.5%; $P=0.0058$).

Агомелатин обеспечивает быстрое и эффективное уменьшение не только основных симптомов депрессии, но и сопутствующей ей тревоги. Мета-анализ трех рандомизированных исследований (Loo et al, 2002; Kennedy and Emsley 2006; Olie and Kasper, 2007) [41, 42, 44], посвященных изучению эффективности агомелатина (вальдоксана) при лечении больных с тревожно-депрессивными расстройствами (358 пациентов) показал, что данный препарат статистически достоверно ($p<0,001$) является высоко эффективным средством в отношении купирования сопутствующих депрессии как психического, так и соматического компонентов тревоги.

Синхронизируя циркадные ритмы, агомелатин (вальдоксан) уже к концу 1-й недели терапии восстанавливает нормальную структуру сна во всех его 4-х циклах, что клинически проявляется в облегчении процесса засыпания, глубине, продолжительности сна и пробуждении с чувством бодрости, сохраняющимся в течение всего последующего дня и повышающем дневную активность

[50]. В исследованиях G.M. Goodwin et al. [51] показано, что агомелатин (вальдоксан), при поддерживающей терапии в дозе 25мг в сутки, способен обеспечить длительную ремиссию у 80% депрессивных больных, значительно повышая их качество жизни.

Безопасность агомелатина доказывается отсутствием его влияния на АД, показатели ЭКГ, уровень гликемии, показатели липидного обмена, что в совокупности с минимальными взаимодействиями с другими препаратами, обеспечивает его широкое применение не только в психиатрической, но и общей медицинской практике. Он не вызывает синдрома отмены, зависимости, что является его существенным преимуществом перед транквилизаторами, которые в настоящее время широко используются для коррекции расстройства сна. Агомелатин, не вызывает сексуальной дисфункции, скорее наоборот, в процессе терапии агомелатином восстанавливается ослабленная при депрессии сексуальная функция.

Удобство применения агомелатина, заключающееся в однократном приеме на ночь (25-50мг), практическое отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость и безопасность обеспечивают приверженность к данному виду терапии пациентов, что является залогом благоприятного прогноза депрессивных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное развитие клинической психиатрии предполагает интеграцию специализированной психиатрической помощи в широкую медицинскую практику. Проведенное сотрудниками РНПЦ ППН МЗ РК клинико-эпидемиологическое исследование по выявлению депрессивных расстройств у лиц, обращающихся в учреждения ПМСП г. Алматы и Алматинской области, показало, что из общего количества обследованных - 1350 человек, клинические признаки депрессивных расстройств были выявлены у 230 пациентов, что составило 17,1%.

Депрессивные расстройства являются наиболее распространенной формой психической патологии. Социальные и экономические потери, связанные с данными расстройствами являются значительными и часто недооцененными в связи с неказанием своевременной помощи и недостаточным лечением. Многочисленными исследованиями доказано, что лица, страдающие депрессивными расстройствами, чаще обращаются за помощью к врачам общемедицинской практики и лишь в редких случаях - к психиатрам, психотерапевтам и медицинским психологам. В связи с чем, возрастает роль врачей общей практики в своевременном выявлении и адекватном лечении депрессии, которая осложняет течение соматических заболеваний, значительно снижают качество жизни и уровень социального функционирования пациентов.

В настоящее время возможности терапии депрессивных и тревожных расстройств значительно расширились в связи с появлением большого количества новых антидепрессантов. Международными исследованиями доказана эффективность терапии депрессивных расстройств препаратом агомелатин, который, синхронизируя циркадианный ритм сон-бодрствование, обеспечивает новый клинический подход к терапии депрессивных расстройств. Агомелатин, в связи с его уникальным механизмом действия, является первой инновацией в терапии депрессий за последние 10 лет. Практическое отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость и безопасность позволяют рекомендовать агомелатин для терапии депрессий у пациентов общей клинической практики, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. McClung CA. *Pharmacol Ther.* - 2007. - 114. - P.222-232.
2. Peeters F, Berkhof J, Delespaul P, Rottenberg J, Nicolson NA. *Emotion.* - 2006. - 6. - P.383-391.
3. Souetre E, Salvati E, Belugou JL, et al. *Psychiatry Res.* - 1989. - 28. - P. 263 - 278.
4. Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF. *Seep Med Rev.* -2007.-11-P.465-484.
5. Racagni G, Riva MA, Popoli M. *Int Clin Psychopharmacol.* - 2007. - 22(suppl 2)- P.9-S14.
6. Nutt D, Wilson S, Paterson L. *Dialogues Clin Neurosci.* - 2008.-10- P.329-336.
7. Kennedy SH, Eisfeld BS, Cooke RG. *J Psychiatry Neurosci.*-2001.- 26(suppl) - P.23-28.
8. Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ, Hwang SS. *Arch Gen Psychiatry.*- 1992.-49-P.761-768.
9. Смуглевич А.Б. Депрессия в общей медицине. — М., 2001. — 252 с.
10. Корнетов Н.А. Психологический кризис, депрессия и суицидальное поведение: интеграция усилий: Матер. научн.-практ. конф. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1999. — 124 с.
11. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смуглевич А.Б., Вейн А.М., Дробязкин М.Ю., Шальнова С.А., Погосова С.А., Щуров Д.В. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС // *Кардиология.* - 2004. - № 1. - С.48-54.
12. Montano B.C. Recognition and Treatment of Depression in a Primary Care Setting. // *J. Clin. Psychiatry.* - 1994. - V. 55, Suppl. 12. - P. 18-34.
13. Wehr T.A., Wirz-justice A. Circadian rhythms mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychat.* - 1982. - 15. - P. 31-9.
14. Арушанян Э.Б. Эпифиз и депрессия. // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Кроссикова.* - 1991. - 91(6) - С. 108-112.
15. Андрушквичус С.И. Циркадианные изменения параметров вегетативной активности при депрессиях. // *Социальная и клиническая психиатрия.* - 2005. - № 3. - С. 11-15.
16. Sinton Ch., McCarley V. *Neurophysiology and neuropsychiatry of sleep.* *Neuropsychiatry* (Eds. R.B. Schiffer, S.M. Rao, P.S. Fogel). Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins - 2003. - P 235-394.
17. Jenkies R. Depression and anxiety: an overview of preventive strategies // *The prevention of depression and anxiety / Eds. R. Jenkies et al.* — London: HM Stationary Office, 1992. — P. 145-157.
18. Михайлов Б. В. Проблема депрессий в общесоматической практике // *Международный медицинский журнал.* — М., 2003. — Т. 9, № 3. — С. 22-27.
19. Покитовский А.М. Маскированная депрессия // *Фельдшер и акушерка.* — М., 1988. — №12. - С. 36-40
20. *World Health Report.* 2001. WHO. — Geneva, 2001. — 178 p.

21. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / Пер. на русский язык и под ред. Ю.Л. Нудлера, С.Ю.Циркина. –СПб.: Адис, 1994.

22. DSM IV. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4 edition). –Washington - DC: APA.-1994

23. Fava M. Депрессия, соматические симптомы и антидепрессивная терапия (расширенный реферат). J Clin Psychiatry – 2002. - 63(4).- P. 305–7.

24. Kroenke K, Price RK. Symptoms in the community: prevalence, classification and psychiatric comorbidity. Arch Intern Med - 1993. – 153. – P. 2474–80.

25. Gerber PD, Barrett JE, Barrett JA et al. The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients. J Gen Intern Med. – 1992. – 7. - P. 170–3.

26. Ромасенко Л.В., Артюхова М.Г., Абрамова И.В., Шанаева И.А. Расстройства сна различного генеза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: Методические рекомендации. – М., 2011. – 22с.

27. Murray G, J Affect Disord. – 2007. -102.- P.47-53.

28. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. – М., 2011. – 431с.

29. Schneider K. Klinische Psychopathologie. - 3 Aufgabe. Stuttgart. - G. Thieme Verlag - 1950

30. Weitbrecht H.J. Psychiatrie im Grundriss.- 3 Aufg. Berlin. - Springer Verlag - 1973

31. Алтынбеков С.А., Распопова Н.И., Дулякин Е.Б. Депрессивные расстройства у пациентов общей медицинской практики и новые возможности их эффективной терапии. Методические рекомендации. – Алматы, 2010. – 36с.

32. Десятников В.Ф. К вопросу о соматических «заболеваниях», маскирующих депрессию // Тезисы докладов Кардиологическая конференция – Куйбышев, 1974. – С. 199-200.

33. Ромасенко Л.В., Абрамова И.В., Артюхова М.Г., Пархоменко И.М., Диагностика и терапия психических расстройств у пациентов общей медицинской практики. Пособие для врачей. – М., 2006. - 31с.

34. Хлебникова Л.Ю. Клиническая характеристика атипичных (маскированных) депрессивных расстройств у больных в общей медицинской практике // Дис... канд. мед. наук - М, 2004.

35. Ian M. Anderson and J. Guy Edwards. Guidelines for choice of selective serotonin reuptake inhibitor in depressive illness. Advances in Psychiatric Treatment. – 2001. - V. 7. - P. 170-180.

36. Anseau M, Demyttenaere K, Heyrman J, Migeotte A, Leyman S, Mignon A. EurNeuropsychopharmacol. – 2009. - 19.- P.169-176.

37. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A Psychol Med. – 1995. -25.- P.1171-1180.

38. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, et al. Psychol Med. - 2010.-40. - 41-50.

39. Murray G. J Affect Disord. -2007.- 102. – P.47-53.

40. Peeters F, Berkhof J, Delespaul P, Rottenberg J, Nicolson NA. Emooton. - 2006. -6. –P.383-391.

41. Loo H, Hale A, D'haenen H. Int Clin Psychopharmacol. - 2002.-17.- P.239-247.

42. Kennedy SH, Emsley R. Eur Neuropsychopharmacol. – 2006. -16. - P.93-100.

43. Lemoine P, Guilleminault C, Avarez E. J Clin Psychiatry- 2007.-68- P.1723-1732.

44. Olie JP, Kasper S. Int J Neuropsychopharmacol.- 2007.- 10- P.661-673.

45. WPA Bulletin on Depression.- 2007.- V.11- №.33

46. Kasper S, Hajak G, Wulff K, et al. J Clin Psychiatry.- 2010.-71.-P.109-120.

47. Hale A, Corral RM, Mencacci C, Saiz-Ruiz J, Albarran-Severo C, Gentil V, Int Clin Psychopharmacol.- 2010. -25. – P.305-314.

48. Lam RW. Int Clin Psychopharmacol. – 2007. -22(suppl 2). – P.21-25.

49. Kasper S, Hale A, Lemoine P, Quera Salva MA. Eur Neuropsychopharmacol.- 2010. -20(Suppl 3) –P.348.

50. Quera Salva M.A., Vanier B., Laredo J., Hartley S., Chapotot F., Moulin C., Lofaso F., Guilleminault C. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. Int J Neuropsychopharmacol.- 2007. -10. – P.691-696.

51. Goodwin G.M. et al. Long-term efficacy of agomelatine, a novel antidepressant, in prevention of relapse in out-patients with Major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol. -2007. - V. 17.