

# Алгоритм назначения антидепрессантов в реальной клинической практике

М.В.Путилина<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>✉</sup>profput@mail.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) и инсульт входят в десятку самых значимых проблем здравоохранения. Симптомы тревоги или субсиндромальные ТДР регистрируются у 76% населения планеты. Депрессия, с которой сталкиваются врачи-интернисты в повседневной практике, чаще всего протекает в скрытой, атипичной форме, маскируясь разнообразными психовегетативными, алгическими, соматическими проявлениями. Болевой синдром всегда сочетается с жалобами психопатологического и психовегетативного характера. Базовыми препаратами терапии являются антидепрессанты. Препараты показаны не только когда вегетативные расстройства являются проявлением депрессии, но и когда они протекают в рамках тревожных и тревожно-фобических расстройств, даже если очевидной депрессии не выявляется.

**Ключевые слова:** депрессия, генерализованное тревожное расстройство, нейропатическая боль, антидепрессанты, эффективность, безопасность.

**Для цитирования:** Путилина М.В. Алгоритм назначения антидепрессантов в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 101–107. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.9.101-107

## Review

### Algorithm of antidepressants use in clinical practice

М.В.Путилина<sup>✉</sup>

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

<sup>✉</sup>profput@mail.ru

#### Abstract

According to the World Health Organization data mixed anxiety and depressive disorder (MADD) and stroke are one of the ten most important healthcare problems. Anxiety symptoms and subsyndromal MADD are found in 76% of the world's population. Depression that internal medicine specialists come across in everyday practice mostly exists in an atypical latent form and is masked with various psychovegetative, algic and somatic manifestations. Pain syndrome is always combined with various psychopathologic and psychovegetative complaints. The basis therapy includes antidepressant medications that are indicated not only when autonomic disturbances are symptoms of depression but also when they are a part of anxiety and anxiety-phobic disorders even if there is no evident depression.

**Key words:** depression, generalized anxiety disorder, neuropathic pain, antidepressants, effectiveness, safety.

**For citation:** Putilina M.V. Algorithm of antidepressants use in clinical practice. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 101–107. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.9.101-107

По данным Всемирной организации здравоохранения, тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) и инсульт входят в десятку самых значимых проблем здравоохранения [1, 2]. Симптомы тревоги или субсиндромальные ТДР встречаются у 76% населения планеты [3–5]. Например, генерализованные тревожные расстройства (ГТР) регистрируются у 98,6% больных артериальной гипертензией и 89,6% пациентов с хронической сердечной недостаточностью [4]. ТДР – независимый фактор риска развития, неблагоприятного течения и исхода кардиологических и цереброваскулярных заболеваний. Депрессия может формироваться у пациента с поражением мозга гипоксического, аутоиммунного, метаболического, интоксикационного характера, при патологическом изменении гормонального статуса, любых соматических и эндокринных патологиях [4]. Наличие повышенной тревожности увеличивает вероятность внезапной смерти в 4,5 раза [5]. По данным Минздрава России, депрессия – наиболее распространенное психическое расстройство. Ею страдают 10% населения в возрасте старше 40 лет, из них 2/3 – женщины [6]. Риск депрессии увеличивается с возрастом, у пожилых людей она нередко протекает атипично и не распознается вовремя. В то же время депрессии и депрессивным состояниям подвержены около 5% детей-подростков в возрасте от 10 до 15 лет. Общая распространенность депрессии (всех разновидностей) в юношеском возрасте составляет от 15 до 40% [7]. Депрессивные расстройства требуют ран-

ней диагностики и терапии, но в реальной клинической практике возникает ряд обстоятельств, мешающих решению данной проблемы.

#### Трудности диагностики

В обществе существует искаженное мнение, что депрессия – не болезнь и пройдет сама, некоторые пациенты годами наблюдаются и лечатся у врачей других специальностей. Клиницистами очень мало внимания уделяется вопросам терапии ТДР, особенно у пациентов с сосудистыми факторами риска и после перенесенного инсульта. С одной стороны, это объясняется недостаточным уровнем информированности медицинских работников, с другой – желанием избежать полипрагмазии и одновременной боязнью использования антидепрессантов. Само по себе наличие соматической патологии уже уменьшает вероятность постановки диагноза ТДР, врачи расценивают повышенную тревожность, например при артериальной гипертензии и диабете, как «нормальное явление», оправданное тяжелой соматической патологией. Вследствие этого диагноз аффективного расстройства не ставится и соответствующее лечение не проводится. Вероятно, это связано с разными факторами, в том числе с тем, что сами пациенты относят свои симптомы исключительно к физическому состоянию здоровья и бытовым причинам (например, хронической перегрузке на работе и т.д.). К сожалению, эта ситуация типична не только для Российской Федерации: 50% страдаю-

щих депрессией вообще не обращаются за медицинской помощью, а из оставшихся только 25–30% попадают на прием, но уже к психиатру [8]. Диагностика депрессивных состояний сложна по ряду причин. Во-первых, депрессия, с которой сталкиваются врачи-интернисты в повседневной практике, чаще всего протекает в скрытой, атипичной форме, маскируясь разнообразными психовегетативными, алгическими, соматическими проявлениями. Во-вторых, диагностика собственно депрессии объективно представляет сложность для врача, не являющегося психиатром. Выявить ТДР у неврологических пациентов еще сложнее, так как они протекают без типичных жалоб на сниженное настроение, тоску, потерю интереса к жизни и др. Они скрыты за соматическими жалобами, которые в сознании больного не имеют ничего общего с депрессией [9]. У пациентов преобладают невротические, соматизированные, вегетативные, алгические расстройства [10]. Эти варианты депрессивных состояний имеют много названий-синонимов: маскированная, ларвированная, скрытая, вегетативная, алекситимическая, «депрессия без депрессии», «смеющаяся депрессия» [11]. Основные признаки ларвированных депрессий представлены на рис. 1. Главными доминирующими в клинической картине являются нарушения сна, аппетита, полового влечения, хронические болевые синдромы, вегетативные пароксизмальные и перманентные нарушения, дистимии. К дистимиям относят легкие и умеренные депрессии, при которых редки суицидальные мысли.

Для выявления таких расстройств у пациентов терапевтического профиля с последующим назначением антидепрессантов прежде всего необходимо понимать, какая симптоматика превалирует. Следовательно, алгоритм выявления и последующей терапии депрессивных расстройств состоит из нескольких этапов.

### Шаг первый – выявление типичных соматических масок

Соматические проявления депрессии широко представлены, имеют для больного витальную значимость и проявляются в виде вегетативной полиморфной гиперактивации и моторных нарушений [12]. Их облигатной особенностью являются полисистемный характер, несоответствие жалоб пациента и данных объективного обследования. Наиболее частые проявления:

- 1) сердечно-сосудистые: учащенное сердцебиение, тахикардия, экстрасистолия, неприятные ощущения или боли в груди, колебания артериального давления, предобморочные состояния, приливы жара или холода, потливость, холодные и влажные ладони;
- 2) дыхательные: ощущение «кома» в горле, чувство нехватки воздуха, одышка, неравномерность дыхания;
- 3) неврологические: головокружение, головные боли, тремор, мышечные подергивания, вздрагивания, парестезии, напряжение и боль в мышцах, нарушения сна;
- 4) желудочно-кишечные: тошнота, сухость во рту, диспепсия, понос или запоры, боли в животе, метеоризм, нарушения аппетита;
- 5) мочеполовые: учащенное мочеиспускание, снижение либидо, импотенция;
- 6) терморегуляторные: беспричинные субфебрилитеты и ознобы.

Нарушения сна (диссомнические расстройства) являются облигатными для ТДР. Чаще всего они представлены инсомнией и гиперсомнией. Типичны жалобы на ранние утренние пробуждения, у пациентов с тревожно-ажитированной депрессией нарушено засыпание, снотворные и анксиолитики малоэффективны в этой ситуации, что указывает на наличие депрессии. Терапевтическая стратегия нарушений сна включает применение антидепрессантов и нефармакологических методов лечения (фототерапия и депривация сна).

Рис. 1. Основные критерии ларвированных депрессий [11].



К двигательным (моторным) нарушениям относятся: замедленность действий (при коморбидности с тревогой – суетливость), мышечное напряжение с болевыми ощущениями разной локализации, тремор, неспособность расслабиться [13]. Особый анализ жалоб должен проводиться у пациентов старших возрастных групп. Такие проявления, как нарушение концентрации внимания и памяти, апатия, являются симптомами первичных депрессий в пожилом возрасте. Они носят название псевдодементных [14], характерны снижением памяти, особенно о недавних событиях, замедленность мышления, причем эти нарушения не соответствуют критериям деменции и часто возникают в течение нескольких дней или недель после стресса или значимых для больного социально-бытовых проблем. При электроэнцефалографии и нейровизуализации изменения обычно не выявляются. С другой стороны, депрессия часто сопровождается разными типами деменции, как дегенеративные, так и сосудистые. Учитывая, что с возрастом частота болезней Альцгеймера, так же как и других типов деменции, возрастает в несколько раз, значимость выявления и дифференциальной диагностики депрессий становится очевидной.

Ларвированные депрессии могут не выявляться даже при помощи тестов, поэтому при первом обращении пациента необходимо исключить соматическую или неврологическую органическую патологию и при несоответствии жалоб объективной симптоматике назначить специфическую терапию антидепрессантами.

### Болевые синдромы

В последние годы все чаще используется термин «синдром депрессия–боль». Это связано с тем, что любая хроническая боль ассоциируется с ТДР. Болевые синдромы выявляются у 7 из 10 пациентов с депрессией, однако необходимо помнить, что ТДР развиваются у пациентов с объективными изменениями суставов, межпозвоночных дисков, головной болью [15]. Локализация боли может быть разной: боли в спине, грудной клетке, шее, челюстно-лицевой области, кардиалгии. При мигрени в 3 раза чаще, чем у пациентов без цефалгий, развиваются аффективные расстройства [16]. Депрессия лишь способствует поддержанию и усилению боли, провоцируя ее хронизацию [10], формирует «болевое поведение» (щадающее положение большого участка тела, ограничение физических нагрузок, соблюдение строгой диеты, постоянное растирание болевой точки и т.д.) [17, 18]. Наиболее распространенным видом маскированной депрессии являются цефалгический синдром и хронические диффузные мышечные боли (фибромиалгии), поэтому терапия антидепрессантами считается наиболее эффективной при данных расстройствах.

В связи с этим при диагностике синдрома депрессия–боль важно обращать внимание на несоответствие жалоб больного его состоянию, отсутствие объективных признаков патологии, нелокализованный характер боли, по-

стоянную миграцию боли, неэффективность или плохую переносимость лечения, отсутствие четких дефиниций в описании характера и локализации боли при наличии других симптомов, например демонстративных черт личности, рентных установок, тоски, тревоги и колебаний настроения. Болевой синдром всегда сочетается с жалобами психопатологического и психовегетативного характера.

Врачу на приеме приходится сталкиваться с пациентами, трудно поддающимися терапии, как правило с выраженными эмоционально-аффективными нарушениями типа панических атак (ПА). Для диагностики этих состояний необходим в первую очередь тщательный опрос пациента с целенаправленным акцентом на нарушения сна, аппетита, изменение массы тела, снижение либидо, постоянную слабость, утомляемость, снижение интереса к окружающему. Основными проявлениями ПА являются вегетативные расстройства, возникающие спонтанно и «беспричинно» [19]. Диагностические критерии ПА включают в себя не менее 4 симптомов, появляющихся внезапно, достигающих пика в течение 10 мин, на фоне выраженного страха или дискомфорта [20]. Это усиленное сердцебиение, ощущение сердечных толчков или учащение сердечного ритма; обильное спонтанное потоотделение; дрожание или озноб; чувство нехватки воздуха или удушья; боль или неприятные ощущения в груди или животе; головокружение, «потемнение в глазах»; дереализация (чувство нереальности происходящего) или деперсонализация (отчуждение от самого себя); страх смерти; парестезии; приливы жара или холода. Динамику приступов ПА можно описать следующим образом: приступы паники – агорафобия – ипохондрия – депрессия. При длительном течении ПА превалирует клиническая картина, характерная для депрессии [21]. Эти закономерности определяют тот факт, что базовыми препаратами терапии являются антидепрессанты, препараты показаны не только когда вегетативные расстройства являются проявлением депрессии, но и когда они протекают в рамках тревожных и тревожно-фобических расстройств, даже если очевидной депрессии не выявляется [22].

### Шаг второй – особое внимание на пациентов с нейропатической болью

Нейропатическая боль (НБ) – это вид боли, которая в отличие от обычной возникает не вследствие реакции на физическое повреждение, а в результате патологического возбуждения нейронов в периферической или центральной нервной системе [23]. Причинами развития нейропатического болевого синдрома могут быть разные этиологические факторы, такие как сахарный диабет (диабетическая нейропатия), заболевания печени; терминальная хроническая болезнь почек (в том числе при проведении гемодиализа); гипотиреоз; опоясывающий герпес; вирусный гепатит В и С; ВИЧ; клещевой боррелиоз; паранеопластические синдромы; заболевания крови; алкоголизм; дефицит витаминов группы В; туннельные синдромы; поражение черепных нервов; последствия лучевой терапии [24]. Этот неполный список причин появления НБ дает представление об актуальности знания диагностических критериев и методов терапии для врача-интерниста. Установление нозологической принадлежности полинейропатий вызывает объективные трудности. Даже в специализированных клиниках причина остается неизвестной в 25% случаев, не говоря уже о неспециализированных, где этиологический фактор поражения нервной системы устанавливается всего в 50% случаев. Врачу амбулаторного приема необходимо понимать, что нейропатия – заболевание всего организма с преимущественной мультифокальной реализацией патологического процесса на уровне периферической нервной системы. Клинические проявления НБ характеризуются высокой интенсивностью болевого син-

дрома. Боль без четкой ограниченной локализации, «жгучая, стреляющая, покалывающая», мучительная для пациента. Однако возможно развитие и безболевого форм в виде онемения, парестезий, зябкости, зуда кожи, ощущения «стягивания» последней. Одним из типичных проявлений НБ являются аллодинии – болевые ощущения в ответ на неболевое раздражение разного типа (механическое, температурное и т.д.) [24]. Другим характерным феноменом является гипералгезия – интенсивная боль, возникающая при легком болевом раздражении, не соответствующая силе болевого стимула. Возможно появление гиперпатии – разлитой, жгучей боли при нанесении повторных ноцицептивных стимулов. Важно помнить, что назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) дает незначительный эффект или регистрируется полное его отсутствие [25]. Болевой синдром снижает качество жизни этих пациентов, отрицательно влияя на их физическую и эмоциональную стороны жизни, сон [13]. Две трети пациентов с НБ страдают от депрессии с симптомами умеренной или тяжелой степени выраженности или тревожного расстройства [26]. Любые полинейропатии сами по себе являются предикторами депрессии [26, 27].

Патогенетическая общность формирования депрессии и целого ряда клинических феноменов, нередко доминирующих в структуре соматических расстройств, делает оправданным широкое применение антидепрессантов в медицинской практике.

### Шаг третий – назначение антидепрессантов

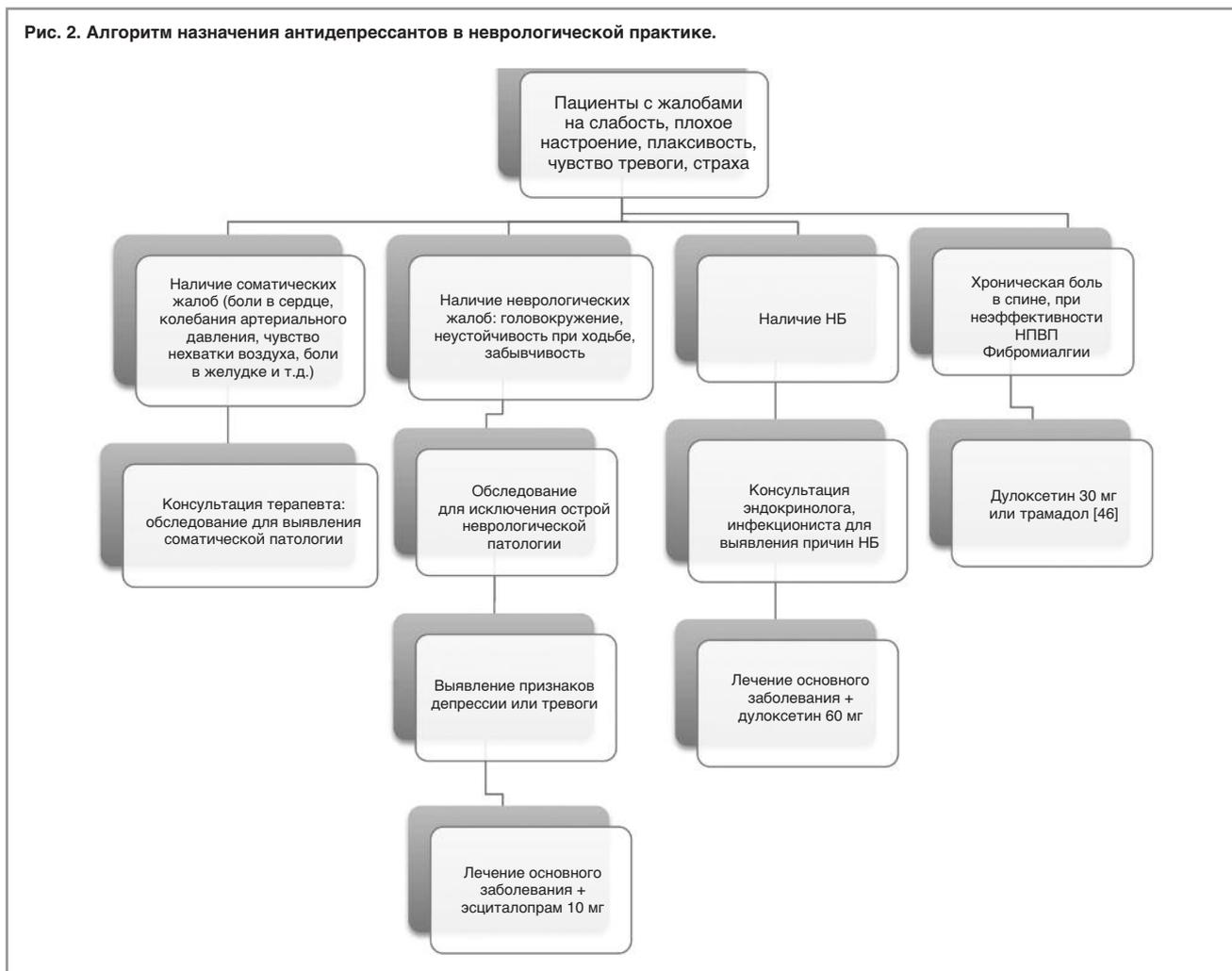
Антидепрессанты (тимоаналептики, тимолептики) – психотропные лекарственные средства, применяемые в основном для лечения депрессии [28]. Они оказывают комплексное воздействие на организм:

- Нормализуют уровень моноаминов.
- Нормализуют состояние рецепторов постсинаптической мембраны.
- Снижают гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.
- Нормализуют факторы выживания и роста клеток (циклический аденозинмонофосфат – цАМФ и цАМФ-реактивный элементсвязывающий протеин).
- Увеличивают мозговой нейротрофический фактор BDNF.
- Нормализуют активность NMDA-рецепторов в гиппокампальных нейронах и восстанавливают взаимодействие глутаматергических и моноаминергических систем.
- Улучшают нейропластичность.

При назначении препаратов этой фармакологической группы очень часто в рутинной медицинской практике встает вопрос: может ли их назначить не психиатр или когда пациента необходимо отправить к нему на консультацию? Лечение легкой и умеренно-тяжелой депрессии проводит невролог или врач общей практики, тяжелой депрессии (особенно при наличии суицидальных мыслей) – психиатр [29, 30]. Наличие суицидальных мыслей, идей виновности, выраженной заторможенности либо апатии, резкого похудения, бессонницы сигнализирует о тяжести депрессивного состояния. Тяжелые (психотические) депрессии должны лечиться психиатрами. В каком случае невролог или терапевт обязан вызвать психиатра:

- Любого депрессивный эпизод с суицидальными мыслями.
- Любого депрессивный эпизод с психотическими расстройствами.
- Тяжелая депрессия.
- Резистентность к адекватному лечению селективными стимуляторами обратного захвата серотонина, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).
- Биполярное депрессивное расстройство.

Рис. 2. Алгоритм назначения антидепрессантов в неврологической практике.



Терапия хронической боли и НБ проводится врачами терапевтических специальностей (терапевт, эндокринолог, невролог, врач общей практики).

Выбор конкретного препарата основывается на простых правилах: безопасность (минимальное количество побочных эффектов), отсутствие выраженного негативного эффекта на системную гемодинамику (артериальное давление) и когнитивную функцию. Исходя из этого, целесообразна монотерапия антидепрессантами с использованием удобных в употреблении лекарственных форм с простой схемой лечения и титрования. В общей клинической практике чаще всего депрессивные расстройства встречаются у коморбидных пациентов (сочетание двух и более заболеваний) в виде «стертых», атипичных форм с выраженной соматической окраской, поэтому на начальных этапах терапии рекомендуется использовать малые дозы, постепенно наращивая их до среднетерапевтических. Однако важно помнить, что одной из причин неэффективности терапии являются низкие дозы используемых антидепрессантов и преждевременная отмена препарата, которая может привести к резкому обострению симптоматики. Отмену препарата производят лишь при достижении стойкого эффекта и постепенно. Назначать терапию антидепрессантами надо не на 1 или 3 мес, а на 6–12. Показатели частоты отдельных неблагоприятных явлений на фоне терапии антидепрессантами могут значительно отличаться среди препаратов одного класса.

Непереносимость одного из СИОЗС не является основанием для заключения о непереносимости прочих представителей данного класса [31].

Среди современных классов антидепрессантов одними из наиболее используемых являются СИОЗС. Выбор пре-

парата определяется характером депрессивного синдрома. При тревожной депрессии показаны антидепрессанты с седативным действием: амитриптилин, миансерин, тразодон, флувоксамин, а при преобладании заторможенности и апатии – со стимулирующим: имипрамин, моклобемид, ребоксетин, флуоксетин. Антидепрессанты сбалансированного действия – пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам – могут назначаться в обоих случаях.

Расширенный метаанализ сравнительной эффективности 12 новых антидепрессантов при лечении рекуррентной депрессии выявил значительные преимущества эсциталопрама в виде минимального количества побочных явлений при высокой эффективности. На фоне приема этого антидепрессанта возникает меньше побочных эффектов, чем при использовании пароксетина и сертралина [32].

Эсциталопрам – СИОЗС с высокой аффинностью к первичному активному центру. Он также связывается с аллостерическим центром белка-транспортера серотонина с аффинностью ниже в 1000 раз. Аллостерическая модуляция белка-транспортера усиливает связывание эсциталопрама в первичном месте связывания, что приводит к более полному ингибированию обратного захвата серотонина. Препарат не имеет совсем или имеет очень слабую способность связываться с рядом рецепторов, включая: серотониновые 5-НТ<sub>1А</sub>, 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторы, дофаминовые D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторы, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-адренергические рецепторы, гистаминовые H<sub>1</sub>-, мускариновые холинергические, бензодиазепиновые и опиатные рецепторы. Препарат является S-энантиомером рацемического циталопрама с собственной лечебной активностью. Доказано, что R-энантиомер не является инертным, а противодействует серотонинергическим свойствам и соответствующим фармакологиче-

ским эффектам S-энантиомера [33]. Абсолютная биодоступность эсциталопрама составляет 80% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме достигается в среднем через 4 ч после многократного применения [34].

Сопоставление тимолептической эффективности при равных по длительности сроках терапии доказало преимущество эсциталопрама (10–20 мг) в сравнении с циталопрамом (20–40 мг) [35], пароксетином (20 мг) [36], а также по числу больных со стойкой ремиссией в сравнении с венлафаксином (75–150 мг) [37]. Особо следует подчеркнуть, что эсциталопрам существенно уменьшает выраженность симптомов депрессии уже после 1-й недели, а циталопрам, венлафаксин – после 2-й недели лечения [37, 38]. Препарат не вызывает декомпенсацию соматических заболеваний, ухудшение когнитивных функций, не влияет на клинические и биохимические показатели крови, динамику массы тела, показатели электрокардиографии и артериального давления, хорошо переносится пожилыми пациентами [39, 40]. В РФ зарегистрирована новая форма эсциталопрама: таблетки, диспергируемые в полости рта, – Элицея® Ку-таб® [41]. Дозы и режим титрования полностью совпадают с другими формами эсциталопрама [42]. Отличительной способностью является быстрое растворение во рту, не требующее запивания водой, возможен прием в виде раствора. Данные преимущества особенно актуальны у пожилых пациентов с разными формами хронической ишемии головного мозга с развитием псевдобульбарного синдрома. В 2011 г. проведено масштабное пострегистрационное исследование эффективности и безопасности препарата Элицея® (эсциталопрам) при лечении ТДР [43], которое подтвердило клиническую эффективность препарата в дозе 10 мг. По мнению авторов, это означает, что для большинства пациентов данная доза была достаточной и эффективной от начала и до конца исследования. Безопасность изучалась методом анализа нежелательных явлений (НЯ), причинно связанных с приемом препарата. У 90% пациентов НЯ не развивались. Благодаря анксиолитическому эффекту число пациентов, получавших сопутствующую терапию алпразоломом, за время лечения существенно уменьшилось. Полученные результаты сопоставимы с данными международных исследований [43]. Таким образом, для широкого использования в общеклинической практике препарат Элицея® Ку-таб® наиболее оптимален по профилю безопасности, переносимости, эффективности сравнительно малых доз, а следовательно, легкости титрования.

Отдельным вопросом стоит терапия хронической боли и НБ. Для выбора правильной тактики необходимо соблюдать следующие правила [44]:

1. Оценить боль и установить причину (например, сахарный диабет, постгерпетическая боль и т.д.); если диагноз неясный, следует обратиться к специалисту по боли или неврологу.
2. Выявить сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, заболевания почек или печени, депрессии, нарушение координации), которые могут ослабляться/обостряться при лечении НБ либо требуют коррекции доз или дополнительного мониторинга лечения.
3. Необходимо лечить основное заболевание, вызвавшее НБ. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies) препаратами выбора при лечении невропатических болевых синдромов являются антидепрессанты и антиконвульсанты [45]. Среди них во многих странах лидируют СИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин) в связи с тем, что трициклические антидепрессанты при высокой эффективности обладают большим количеством побочных эффектов. Последние рекомендации Американской коллегии врачей (American College of Physicians) по лече-

нию острой, подострой и хронической боли в нижней части спины от 2017 г. предписывают при хронической боли в нижней части спины в случае неэффективности нефармакологических методов применять в качестве препаратов 1-й линии НПВП, препаратов 2-й линии – трамадол и дулоксетин [46].

Дулоксетин является антидепрессантом двойного действия из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. В меньшей степени он ингибирует обратный захват дофамина в пресинаптических нейронах. Механизм анальгетического действия связан с системой серотонина и дофамина. Антидепрессант уменьшает симптомы боли за счет потенцирования нисходящих путей ингибирования болевых сигналов в центральной нервной системе. Дулоксетин одобрен в европейских странах для лечения депрессивного расстройства тяжелой степени, ГТР и диабетической периферической нейропатии [47]. В США он зарегистрирован для применения по другим показаниям (фибромиалгия, хронические скелетно-мышечные боли, нейропатии различного генеза) [48]. Дулоксетин не вызывает клинически значимых ЭКГ-изменений или колебаний артериального давления [49].

В 2016 г. в Словении было проведено неинтервенционное исследование безопасности и эффективности дулоксетина (Дулоксента®), в котором приняли участие 993 пациента с депрессией, ГТР, болевой формой диабетической нейропатии [50]. Результаты исследования продемонстрировали значимое ( $p < 0,0001$ ) снижение степени тяжести заболевания за 8 нед терапии, о чем свидетельствует улучшение показателей по шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale), снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) за 8 нед терапии в среднем составило  $3,09 \pm 2,08$ . Дулоксетин хорошо переносился большинством пациентов, у 85,8% отсутствовали связанные с лечением НЯ, они (наиболее частым была тошнота) в основном развивались в 1-й месяц терапии, имели легкую степень тяжести и самопроизвольно купировались при продолжении лечения. Средняя доза к концу наблюдения составляла 60 мг (1 капсула) в сутки. Начинать терапию рекомендуется с более низкой дозы – 30 мг 1 раз в сутки для минимизации риска возникновения НЯ, с переходом на дозу 60 мг 1 раз в сутки через 2 нед. В период с февраля 2016 по май 2017 г. в Словении было проведено эпидемиологическое исследование с целью изучения эффективности и безопасности дулоксетина (Дулоксента®) у пациентов с депрессивным расстройством, ГТР или болевой формой диабетической нейропатии [50]. Его результаты также подтверждают клиническую эффективность препарата Дулоксента® в дозах 60–120 мг/сут [статистически значимое снижение тяжести течения заболевания и улучшение клинического состояния, снижение интенсивности боли (ВАШ)] и безопасность, удобство в применении. Большинство пациентов, включенных в неинтервенционное и эпидемиологическое исследования, принимали другие препараты из разных терапевтических классов в дополнение к антидепрессантам, что позволило сделать вывод об отсутствии неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Большинство пациентов, включенных в неинтервенционное исследование, до назначения дулоксетина получали терапию другими препаратами, преимущественно антидепрессантами (88%), в основном из группы СИОЗС. Ведущей причиной (79%) назначения дулоксетина (Дулоксента®) была эффективность последнего, по мнению врачей.

Таким образом, назначение антидепрессантов у пациентов в общеклинической практике является обоснованным как с патогенетической точки зрения, так и в корреляции с клинической картиной. Выбор конкретного препарата всегда зависит от индивидуальной чувствительности пациента и, конечно же, эффективности лекарственного

средства при том или ином виде аффективных расстройств.

Алгоритм выбора антидепрессантов представлен на рис. 2.

#### Литература/References

- World Health Organization. International statistical classification of disease and relation health problems. 10th ed. Geneva, Switz: World Health Organization, 1992.
- Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorder: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *General Hospital Psychiatry* 2007; 29: 409–16.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: result from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *J Am Med Assoc* 2003; 289: 3098–105.
- Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Депрессия в неврологической практике. 3-е изд. М.: МИА, 2007. / Vejn A.M., Voznesenskaya T.G., Golubev V.L. i dr. *Depressiya v neurologicheskoy praktike*. 3-e izd. M.: MIA, 2007. [in Russian]
- Путилина М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 6 (114): 86–93. / Putilina M.V. *Trevozhno-depressivnye rasstrojstva i insult*. *Vozmozhnye etilogicheskie i patogeneticheskie korrelyacii*. *Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 6 (114): 86–93. [in Russian]
- <http://www.infoecology.ru/important/statistik>
- Kanner AM. *Depression in Neurologic Disorders. Diagnosis and Management*, Wiley-Black Well, 2012.
- Лаукс Г., Мюллер Х. Психиатрия и психотерапия. Справочник. Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Lauks G., Myuller H. *Psichiatriya i psihoterapiya*. *Spravochnik*. *Per. s nem. M.: MEDpress-inform*, 2010. [in Russian]
- Mitchell J, Trangle M, Degnan B et al. Institute for Clinical Systems Improvement. *Adult Depression in Primary Care*. 2013. Available at: [https://www.icsi.org/\\_asset/fnhdm3/Depri-Interactive0512b.pdf](https://www.icsi.org/_asset/fnhdm3/Depri-Interactive0512b.pdf).
- Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2009, 2: 9–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2009-31> / Voznesenskaya T.G. *Depressiya pri cerebrovaskulyarnyh zabolovaniyah*. *Neurologiya, nejropsichiatriya i psihosomatika*. 2009, 2: 9–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2009-31> [in Russian]
- Руководство по психиатрии. Под ред. А.С.Тиганова. М.: Медицина, 2012. / *Rukovodstvo po psichiatrii*. *Pod red. A.S.Tiganova*. M.: Medicina, 2012. [in Russian]
- Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
- D'Amato C, Morganti R, Greco C et al. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. *Diab Vasc Dis Res* 2016; 13 (6): 418–28.
- Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry* 2013; 18 (9): 963–74. DOI: 10.1038/mp.2013.20
- Breslau N, Lipton RB, Stewart WF. Comorbidity of pain and depression: investigation potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003; 60: 1308–12.
- Bruti G, Magnotti MC, Iannetti G. Migraine and depression: bidirectional co-morbidities? *Neurol Sci* 2012; 33 (Suppl. 1): 107. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1053-6>
- Rudy TE, Kerns RD, Turk DC. Chronic pain and depression: towards a cognitive behavioral medication model. *Pain* 2012, 35: 129–40. DOI: 10.1016/0304-3959(88)90220-5
- Крупаткин А.И., Кулешов А.А., Соколова Т.В., Господ А.О. Патопсихологические аспекты болевых синдромов в нижней части спины. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2017; 117 (4): 102–6. DOI: 10.17116/jnevro201711741102-106 / Krupatkin A.I., Kuleshov A.A., Sokolova T.V., Gospod A.O. *Patopsichologicheskie aspekty bolevyh sindromov v nizhnej chasti spiny*. *Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017; 117 (4): 102–6. DOI: 10.17116/jnevro201711741102-106 [in Russian]
- Кузюкова А.А., Рачин А.П. Панические атаки в неврологической практике. *РМЖ*. 2017; 13: 986–91. [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Panicheskie\\_ataki\\_v\\_nevrologicheskoy\\_praktike\\_3/#ixzz5OXoG3Jtx](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Panicheskie_ataki_v_nevrologicheskoy_praktike_3/#ixzz5OXoG3Jtx) / Kuzjukova A.A., Racin A.P. *Panicheskie ataki v neurologicheskoy praktike*. *RMZh*. 2017; 13: 986–91. [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Panicheskie\\_ataki\\_v\\_nevrologicheskoy\\_praktike\\_3/#ixzz5OXoG3Jtx](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Panicheskie_ataki_v_nevrologicheskoy_praktike_3/#ixzz5OXoG3Jtx) [in Russian]
- Смулевич А.Б., Колодяжная Е.В. Невротические и личностные расстройства. Психиатрия. Т. 2. Руководство для врачей. Под ред. А.С.Тиганова. М.: Медицина, 2012. / Smulevich A.B., Kolyuckaya E.V. *Nevroticheskie i lichnostnye rasstrojstva*. *Psichiatriya*. T. 2. *Rukovodstvo dlya vrachej*. *Pod red. A.S.Tiganova*. M.: Medicina, 2012. [in Russian]
- Караваева Т.А., Васильева А.А., Полторац С.В. и др. Критерии и алгоритм диагностики тревожно-фобических расстройств. *Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева*. 2015; 4: 117–23. / Karavaeva T.A., Vasil'eva A.A., Poltorak S.V. i dr.

- dr. Kriteria i algoritm diagnostiki trevozhno-fobicheskikh rasstrojstv. Obozrenie psixiatrii i med. psixologii im. V.M.Bekhtereva. 2015; 4: 117–23. [in Russian]
22. Панические расстройства. Клинические рекомендации. Проект (версия 14.02.2018). Российское общество психиатров. [psychiatr.ru / Panicheskie rasstrojstva](http://psychiatr.ru/Panicheskie_rasstrojstva). Klinicheskie rekomendacii. Proekt (versiya 14.02.2018). Rossijskoe obshество psixiatrov. [psychiatr.ru](http://psychiatr.ru) [in Russian]
  23. Баринов А.Н., Ахмеджанова Л.Т., Махинов К.А. Алгоритмы диагностики и лечения невротической боли при поражении периферической нервной системы. РМЖ. 2016; 3: 154–62. / Barinov A.N., Ahmedzhanova L.T., Mahinov K.A. Algoritmy diagnostiki i lecheniya nevroticheskoy boli pri porazhenii perifericheskoy nervnoy sistemy. RMZh. 2016; 3: 154–62. [in Russian]
  24. Быков Ю.Н., Калягин А.Н. Дифференциальная диагностика невротической боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 1: 4–10. / Bykov Yu.N., Kalyagin A.N. Differencialnaya diagnostika nevroticheskoy boli. Nevrologiya, nejropsihiatriya, psixosomatika. 2015; 1: 4–10. [in Russian]
  25. Бородулина И.В., Рачин А.П. Полинейропатии в практике врача: особенности патогенеза, клиники и современные подходы к лечению болевых и безболевого форм. РМЖ. 2016; 25: 1705–10. / Borodulina I.V., Rachin A.P. Polinejropatii v praktike vracha: osobennosti patogeneza, kliniki i sovremennye podhody k lecheniyu bolevyh i bezbolevyh form. RMZh. 2016; 25: 1705–10. [in Russian]
  26. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration 2011. Available from: [handbook.cochrane.org](http://handbook.cochrane.org)
  27. Spallone V, Lacerenza M, Rossi A. Painful Diabetic Polyneuropathy: Approach to Diagnosis and Management. Clin J Pain 2012; 28 (8): 726–43. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318243075c
  28. Russo SJ, Charney DS. Next generation antidepressants. PNAS 2013; 110 (12): 4441–2. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301593110>
  29. Руководство по первичной медико-санитарной помощи. М.: ГЭОТАР, 2006. / Rukovodstvo po pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshi. M.: GEOTAR, 2006. [in Russian]
  30. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. No1219н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при депрессиях легкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера». <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8517-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii...v-ambulatornyh-usloviyah-psihonevrologicheskogo-dispansera> / Prikaz MZ RF ot 20 dekabrya 2012 g. No1219n "Ob utverzhenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshi pri depressiyah legkoj i srednej stepeni tyazhesti i smeshanom trevozhnom i depressivnom rasstrojstve v ambulatornyh usloviyah psihonevrologicheskogo dispansera". <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8517-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii...v-ambulatornyh-usloviyah-psihonevrologicheskogo-dispansera> [in Russian]
  31. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. J Clin Psychiatry 1999; 60 (Suppl. 17): 28–31; discussion 46–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10446739#>
  32. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009; 373 (9665): 746–58.
  33. Eiji Kirino. Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. Patient Preference Adherence 2012; 6: 853–61.
  34. Инструкция по применению лекарственного препарата Эсциталопрам. / Instrukciya po primeniyu lekarstvennogo preparata Escitalopram. [in Russian]
  35. Lepola U, Wade A, Andersen HF. Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19: 149–55.
  36. Montgomery SA, Lader M, Burger V et al. Escitalopram and paroxetine in fixed doses for the treatment of social anxiety disorder (SAD). Nord J Psychiat 2003; 57: 103.
  37. Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. Neuropsychobiology 2004; 50: 57–64.
  38. Crocco EA, Jaramillo S, Cruz-Ortiz C. Pharmacological Management of Anxiety Disorders in the Elderly. Curr Treat Options Psych 2017; 4: 33. <https://doi.org/10.1007/s40501-017-0102-4>
  39. Bird ST, Crensil V, Temple R et al. Cardiac safety concerns remain for citalopram at dosages above 40 mg/day. Am J Psychiatr 2014; 171: 17–9. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070905>
  40. Tully PJ, Harrison NJ, Cheung P, Cosh S. Anxiety and cardiovascular disease risk: a review. Curr Cardiol Rep 2016. DOI: 10.1007/s11886-016-0800-3
  41. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru> 29.10.2017. 2. / Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru> 29.10.2017. 2. [in Russian]
  42. Инструкция по применению лекарственного препарата Элицея® Ку-таб®. / Instrukciya po primeniyu lekarstvennogo preparata Eliceya® Ku-tab®. [in Russian]
  43. Wade AG, Crawford GM, Young D. A survey of patient preferences for a placebo orodispersible tablet. Patient Preference and Adherence 2012; 6: 201–6. 3.
  44. Богданов Э.И., Саковец Т.Г. Особенности этиологии, патогенеза и клинических проявлений болевых нейропатий. Неврол. вестн. 2014; 3: 28–34. / Bogdanov E.I., Sakovets T.G. Osobennosti etiologii, patogeneza i klinicheskikh proyavlenij bolevyh nejropatij. Nevrol. vestn. 2014; 3: 28–34. [in Russian]
  45. Рекомендации по медикаментозному лечению нейропатической боли, 2017 <http://www.medznat.ru/ru/node/4116> / Rekomendatsii po medikamentoznomu lecheniyu neiropaticheskoi boli, 2017 <http://www.medznat.ru/ru/node/4116> [in Russian]
  46. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017; 166 (7): 514–30.
  47. Able SL, Cui Z, Shen W. Duloxetine treatment adherence across mental health and chronic pain conditions. Clinicoecon Outcomes Res 2014; 6: 75–81. DOI: 10.2147/CEOR.S52950. eCollection 2014
  48. Hughes LM, Wiffen RA. Philip Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. J Cochrane Database Syst Rev 2014; 1: 2.
  49. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. Pain Res Manag 2013; 18 (3): 119–26. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/918216>
  50. Radovanović M, Pišljarić M, Barbič-Žagar B et al. Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Depression, Generalized Anxiety Disorder and Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. Viceversa 2017; 63: 60–72.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Путилина Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: [profput@mail.ru](mailto:profput@mail.ru)