

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

**МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО**

**ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ  
КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ**

**ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ**

Руденко А.М., Котов А.С.



Москва  
2009

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

**МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО**

**ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

**КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ**

**«Утверждаю»**

Декан ФУВ МОНИКИ

Проф. Б.В.Агафонов

Протокол № 56 от 27.11.08

## **ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ**

Учебное пособие

Москва  
2009

Депрессивные расстройства у больных эпилепсией // Сост.: Руденко А.М., Котов А.С.  
– М.: МОНИКИ

В учебном пособии с современных позиций рассмотрены вопросы патогенеза, клинического полиморфизма, а также особенности диагностики и лечения депрессивных расстройств у пациентов с эпилепсией.

Приведены диагностические шкалы для оценки аффективного статуса.

Пособие предназначено для неврологов, психиатров, а также для врачей других специальностей, работающих с больными эпилепсией.

**Составители:**

Аспирант кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ А.М.Руденко

Ассистент кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ, к.м.н. А.С. Котов

**Рецензенты:**

Докт.мед.наук, профессор С.В.Котов

Докт.мед.наук, профессор Л.Г.Турбина

На обложке - картина голландского живописца Винсента Ван Гога «На пороге вечности».

## **Список сокращений**

**АД** – артериальное давление

**АЭП** - антиэпилептический препарат

**БДР** - большое депрессивное расстройство

**ГАМК** - гамма-аминомасляная кислота

**МРТ** – магнитно-резонансная томография

**ОФЭКТ** - однофотонная эмиссионная компьютерная томография (англ. - single photon emission computed tomography (SPECT))

**ПЭТ** - позитронная эмиссионная томография (англ. - positron emission tomography (PET))

**СИОЗС** - селективный ингибитор обратного захвата серотонина (англ. - selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI))

**СИОЗСН** - селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (англ. - serotonin - noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI))

**ТЦА** - трициклический антидепрессант

**ЦНС** – центральная нервная система

**5-НТ** - 5-гидрокситриптамиин (серотонин)

**5-НТФ** - 5-гидрокситриптофан

**CBZ** - карбамазепин

**DA** - дофамин

**GEPR** - крысы с генетически детерминированной формой эпилепсии (англ. - genetic epilepsy - prone rats)

**LTG** - ламотриджин

**MAOI** - ингибитор моноаминоксидазы (MAO) (англ. - monoamine oxidase inhibitor)

**NA** – норадреналин

**ОХС** - окскарбазепин

**PB** - фенобарбитал

**PHT** - фенитоин

**PRM** – примидон

**TPM** - топирамат

**VPA** - вальпроевая кислота

**ZNS** - зонизамид

В настоящее время основной задачей врача, осуществляющего лечение больного с эпилепсией, является не только предупреждение приступов, но и помощь пациенту в оптимизации его качества жизни. Между тем на качество жизни пациента с эпилепсией влияет не только наличие или отсутствие медикаментозной ремиссии, но и его психосоциальная адаптация к своему заболеванию и связанным с ним ограничениям в повседневной жизни, а также наличие или отсутствие у него аффективных расстройств, таких как мания, депрессия и биполярные расстройства.

Депрессия (от лат. depressio - подавление, угнетение) - психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего. Депрессивное изменение настроения наряду с искажением когнитивных процессов сопровождается моторным торможением, снижением побуждений к деятельности, соматовегетативной дисфункцией.

### **Эпидемиология**

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, распространенность депрессии варьирует от 20 до 55% у пациентов с плохо контролируемыми приступами и от 3 до 9% у больных с медикаментозной ремиссией, в то время как частота больших депрессивных эпизодов в общей популяции находится в интервале от 3,7 % до 6,7% [53]. В ряде исследований, изучающих распространенность депрессии у пациентов с различными заболеваниями, частота депрессии при эпилепсии также была достоверно выше, чем при других нозологиях.

Возникновение депрессии традиционно считалось следствием эпилепсии. Среди механизмов ее развития были описаны:

- а) реактивный по отношению к психосоциальным стрессорным факторам процесс, ассоциированный с жизнью с эпилепсией,
- б) нейрофизиологические и нейрохимические изменения, связанные с приступной активностью,
- в) ятрогенные фармакологические и хирургические факторы.

На сегодняшний день однонаправленность взаимовлияния депрессии и эпилепсии подвергается сомнению. Это связано с тем, что проводимые ранее исследования, как правило, не учитывали причинно-следственную связь между этими заболеваниями. Полученные за последние несколько лет данные позволяют предположить существование двунаправленного взаимоотношения между депрессией и эпилепсией, в соответствии с которым повышенный риск развития эпилепсии может быть обусловлен расстройством настроения [12,40,41]. Возможность такой связи была известна со времен античности. В трудах Гиппократа утверждалось, что «меланхолики обычно становятся эпилептиками, а эпилептики меланхоликами; все зависит от того, какое направление примет болезнь: воздействие на тело ведет к эпилепсии, воздействие на разум вызывает меланхолию» [62]. Двунаправленность взаимоотношений эпилепсии и депрессии объясняется, очевидно, существованием патогенетических механизмов, общих для обоих заболеваний, которые способствуют развитию одного из этих страданий при наличии другого.

### **Клинические проявления**

Симптомы расстройств настроения при эпилепсии классифицируются в зависимости от их отношения к фазам эпилептического приступа.

Перииктальные симптомы включают в себя: а) предшествующие приступу (преиктальные), б) следующие после него (постиктальные), в) происходящие во время приступа (иктальные), а также межприступные (интериктальные), встречающиеся независимо от приступов.

**Преиктальные симптомы** обычно проявляются дисфорией, начинающейся за несколько дней или часов до приступа [11].

**Иктальные симптомы** депрессии имеют обычно короткую продолжительность, являются стереотипными, происходят вне контекста текущих эмоциональных переживаний, связаны с другими иктальными явлениями. Наиболее частые они включают в себя чувство полного равнодушия к радостям жизни (ангедонию), чувство вины и суицидальные мысли.

**Постиктальные симптомы** возникают после приступа, выражаются ощущением безнадежности, суицидальными мыслями, самоосуждением, и чувством вины. Их обнаружение может быть затруднено тем, что они появляются не сразу после приступа. Между моментом возникновения приступа и началом психиатрических симптомов может пройти до 5 дней [51] (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Распространенность и средняя продолжительность постиктальных симптомов депрессии у пациентов с эпилепсией**

<b>Постиктальный симптом</b>	<b>Распространенность, %</b>	<b>Средняя продолжительность в часах (интервал)</b>
<i>Раздражительность</i>	30	24 (0,5-108)
<i>Агедония</i>	32	24 (0,1-148)
<i>Безнадежность</i>	25	24 (1,0-108)
<i>Беспомощность</i>	31	24 (1,0-108)
<i>Периоды плаксивости</i>	26	6 (0,1-108)
<i>Суицидальные мысли</i>	13	24 (1,0-240)
<i>Самоосуждение</i>	27	24 (1,0-120)
<i>Чувство вины</i>	23	24 (0,1-240)

**Интериктальные симптомы** депрессии являются наиболее распространенными. Вопрос о том, отличаются ли интериктальные депрессивные проявления у пациентов с и без эпилепсии остается открытым до настоящего времени. Депрессивные эпизоды могут быть идентичны любым эмоциональным расстройствам, описанным в МКБ-10 (например, большой депрессивный эпизод, дистимия, биполярное расстройство и т.д.). Тем не менее, многие случаи интериктальной депрессии у больных эпилепсией не соответствуют критериям ни одного из вышеперечисленных эмоциональных расстройств [68].

Периодические симптомы часто не распознаются клиницистами, вследствие чего данные о частоте встречаемости подобных симптомов малочисленны.

**Диагностика**

На сегодняшний день в мире используется две основных системы классификации психических заболеваний:

- Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10)
- Справочник по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV), созданный Американской психиатрической ассоциацией

**Диагностические признаки депрессии (МКБ-10)**

**I. Основные:**

- Сниженное настроение в течение 2 и более недель;
- Утрата прежних интересов или способности испытывать удовольствие;
- Снижение энергичности, которое может привести к повышенной утомляемости и сниженной активности.

**II. Дополнительные:**

- Снижение способности к сосредоточению внимания;
- Снижение самооценки и чувства уверенности в себе;
- Идеи виновности и самоуничтожения;
- Мрачное и пессимистическое видение будущего;
- Суицидальные идеи или действия;



- Нарушенный сон;
- Сниженный аппетит.

### **Критерии оценки тяжести депрессивного расстройства**

Легкая — как минимум 2 из 3 основных и 2 из 7 дополнительных признаков.

Умеренная — как минимум 2 из 3 основных и 4 из 7 дополнительных признаков.

Тяжелая — все 3 основных и не менее 5 из 7 дополнительных признаков.

**DSM-IV** - многоосевая нозологическая система, согласно которой при формулировке полного диагноза учитывают наличие или отсутствие:

- а) психического заболевания (ось I),
- б) фоновой психопатии (ось II),
- в) соматического заболевания (ось III),
- г) усугубляющих психосоциальных факторов (ось IV), а также
- д) общий уровень адаптации (ось V).

Поскольку этиология большинства психических заболеваний неизвестна, классификация DSM-IV основана на феноменологическом принципе. Такой подход практичен, хотя и лишён весомой теоретической основы. Ориентация DSM-IV на строгие рабочие критерии обусловила высокую надёжность психиатрической диагностики и более качественное лечение больных.

В **DSM-IV** включены следующие категории:

- Большое депрессивное расстройство (БДР),
- Дистимическое расстройство,
- Малая депрессия,
- Биполярное расстройство,
- Депрессивное расстройство, по-другому нигде не классифицированное [32].

Различие между большим депрессивным расстройством и дистимическим расстройством в значительной степени основывается на тяжести, продолжительности и хроническом характере нарушения. Согласно критериям **DSM-IV**, симптомы обоих расстройств могут содержать комбинации из подавленного настроения, ангедонии, бесполезности, чувства вины, снижения способности концентрации, периодически повторяющихся мыслей о смерти и нейровегетативных симптомов (потери или увеличения веса, бессонницы или гиперсомнии, психомоторного возбуждения или торможения, усталости). Большой депрессивный эпизод, длящийся не меньше 2-х недель и протекающий с подавленным настроением или с полным равнодушием к радостям жизни, должен сопровождаться четырьмя вышеперечисленными симптомами. Напротив, дистимическое расстройство - это более длительный и менее интенсивный процесс с симптомами, продолжающимися на протяжении длительного периода времени (не менее 2 лет). Малая депрессия - категория, сходная с большим депрессивным эпизодом по продолжительности, но охватывающая от 2 до 4 (менее 5) отмеченных ранее депрессивных симптомов.

Биполярные аффективные расстройства, согласно **DSM-IV**, подразделяются на 2 типа. У людей с биполярным расстройством I типа отмечаются ярко выраженные **маниакальные** и тяжелые депрессивные эпизоды. У большей части таких пациентов происходит чередование эпизодов, однако у некоторых больных отмечаются смешанные эпизоды, при которых в течение одного и того же дня маниакальные симптомы сменяются депрессивными. При биполярном расстройстве II типа **гипоманиакальные**, т.е. легкие маниакальные, эпизоды чередуются во времени с тяжелыми депрессивными состояниями. В отсутствие лечения у людей с обоими видами расстройств маниакальные и депрессивные эпизоды, как правило, принимают хронический характер.

Если в течение одного года у людей имеют место четыре или более эпизода расстройства настроения, такое нарушение классифицируется как биполярное расстройство с быстрой сменой цикла (rapid cycling).

### **Сопутствующие психиатрические симптомы**

По данным различных авторов, у 50 - 80% пациентов с первичными расстройствами настроения, помимо существования депрессии, также выявляются симптомы тревоги, которые в значительной степени влияют на качество жизни, приводя к росту количества суицидов [14]. По разным данным, от 5 до 14% пациентов кончают жизнь самоубийством, либо совершают попытку суицида (в сравнении с 1,1 – 1,2% в общей популяции). При этом, по данным Harris and Barraclough, количество самоубийств среди пациентов с эпилепсией в 5 раз, а у людей с височной эпилепсией в 25 раз выше, по сравнению с таковым показателем в общей популяцией [80,55]. Выявлено существование связи между повышенным риском суицида и перенесенной височной лобэктомией, левосторонней или правосторонней темпоральной резекцией, которая приводила к возникновению психотических симптомов и утяжелению приступов.

Таким образом, любая оценка расстройств настроения с клинической или научно-исследовательской целью, является неполной без исследования коморбидных симптомов депрессии и наоборот.

### **Патогенетические механизмы**

До сих пор нет однозначного ответа на вопрос, каков характер взаимовлияния депрессии и эпилепсии. Результаты проведенных за последние несколько лет европейских исследований не отражают причинную связь между этими двумя нарушениями, а скорее предполагают существование общих патогенных механизмов их развития. Например, было показано, что наличие в анамнезе депрессии, предшествующей возникновению первого приступа, встречалось в 3,7 раза чаще у пациентов с эпилепсией, по сравнению с контрольными группами. Кроме того, присутствие в анамнезе суицидальных мыслей, связано с большим риском развития эпилепсии, в независимости от наличия в анамнезе большой депрессии [35,40,41].

В настоящее время выявлен целый ряд общих патогенетических механизмов:

- нарушение метаболизма ряда нейротрансмиттеров в ЦНС, в особенности серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ), норадреналина (NA), дофамина (DA), ГАМК и глутамата;
- атрофия височных и лобных долей (по данным МРТ высокого разрешения и МР-волнометрии), а также изменения в миндалинах, гиппокампе, энторинальной, латеральной височной, префронтальной, орбитофронтальной и медиофронтальной коре и в меньшей степени - в таламусе и базальных ганглиях;
- функциональные нарушения, выявленные с помощью методов функциональной нейровизуализации в височных и лобных долях в виде нарушения связывания серотонина с рецепторами 5-НТ1А в медиальных структурах, ядре шва, таламусе и поясной извилине;
- нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

### **Патологическая секреция нейромедиаторов**

Патологическая серотонинергическая, норадренергическая, и дофаминергическая нейротрансмиссия признана главным патогенетическим механизмом расстройств настроения и послужила основой для разработки различных классов антидепрессантов [105]. Кроме того, снижение серотонинергической и норадренергической активности содействует процессам повреждения в эпилептогенном очаге, усиливает тяжесть приступов и увеличивает предрасположенность к их возникновению, что было показано на некоторых моделях эпилепсии на животных [46].

### **Экспериментальные модели эпилепсии на животных**

Ряд интересных данных был получен при изучении двух чистых линий крыс (GEPR), GEPR-3 и GEPR-9, которые характеризовались генетически детерминированной предрасположенностью к развитию генерализованных тонико-клонических приступов (GTCS), вызываемых звуком [25,26,46,48,111]. Обе линии имели врожденный дефицит пре- и постсинаптической норадренергической и серотонинергической нейротрансмиссии в сочетании с чрезмерным пресинаптическим подавлением стимуляторов выделения NA в



концевых терминалях и нехваткой постсинаптической компенсаторной повышающей регуляции. Животные линии GEPR-9, имея более выраженный дефицит передачи NA, показали более тяжелые приступы, чем крысы GEPR-3. В головном мозге GEPR было выявлено патологическое серотонинергическое разветвление, связанное, вероятнее всего, с дефицитом постсинаптического 5HT<sub>1A</sub>-рецептора серотонина в гиппокампе.

Усиление нейротрансмиссии NA и/или 5HT с помощью селективного ингибитора обратного захвата серотонина (SSRI) (сертралин) приводило к дозозависимому снижению частоты приступов у GEPR, которое, в свою очередь, коррелировало с внеклеточной концентрацией серотонина в таламусе [116,117]. Кроме того, удалось выяснить, что 5-НТФ (5-гидрокситриптофан), являясь предшественником 5-НТ (серотонина), в комбинации с ингибитором моноаминоксидазы (MAOI) обладает антиконвульсивным эффектом у GEPR, а комбинация SSRI с MAOI оказывает противосудорожный эффект как при генетически детерминированной эпилепсии у мышей, так и при генетически недетерминированных формах эпилепсии у кошек, кроликов, и обезьян [46,67,78,79,116,119].

В свою очередь, препараты, препятствующие выделению или синтезу NA или 5HT, усиливают приступы у крыс GEPR [46,70].

К таким веществам относятся блокаторы накопления NA (резерпин или тетрабеназин), ложный NA трансмиттер ( $\alpha$ -метил- $\mu$ -триозин), ингибитор синтеза NA ( $\alpha$ -метил- $\Delta$ -тирозин) и ингибитор синтеза 5-НТ ( $\Delta$ -хлорофенилаланин). Все эти вещества способствуют возникновению приступов и у людей [70,73,108].

Антиэпилептический эффект 5HT<sub>1A</sub> рецепторов связывают с реакцией гиперполяризации мембраны, возникающей из-за увеличения калиевой проводимости при гиппокампальных приступах у кошек, и при внутригиппокампальных приступах, индуцированных каиновой кислотой, у крыс [9,76]. Кроме того, антиэпилептические препараты (АЭП) с установленными психотропными эффектами (карбамазепин [CBZ], вальпроевая кислота [VPA], и ламотриджин [LTG]) вызывают увеличение концентрации 5-НТ в веществе мозга [23,24,27,28,29,104,115,118].

#### **Данные различных исследований у людей**

Депрессия у пациентов с эпилепсией наиболее часто связана с приступами, возникающими в височных или лобных долях мозга. Распространенность депрессии в разных группах пациентов с эпилепсией колеблется от 19% до 65% [6,36,37,44,49,86,114]. По сравнению с исследованиями на животных, фармакологическое влияние, приводящее к увеличению или снижению 5-НТ и/или NA нейротрансмиссии на возникновение приступов, у людей отмечалось довольно редко и главным образом основывалось на данных, полученных в неконтролируемых исследованиях.

#### **Функциональные нейровизуализационные исследования**

Использование позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) позволило выявить патологическую 5HT-нейротрансмиссию как при первичных депрессивных расстройствах, так и при эпилепсии со специфическим вовлечением в патологический процесс 5HT<sub>1A</sub> рецепторов. Дефицит 5-НТ-нейротрансмиссии при депрессии связан с недостаточностью серотонинергической иннервации концевых пластинок. Очевидно, это объясняется снижением концентрации 5-НТ в мозговой ткани, плазме и тромбоцитах, а также уменьшением связывания белка-переносчика серотонина с 5HT<sub>1A</sub> рецепторами [7,15,16,17,20,21,59,60,61,64,71,74,75,77,89,106].

При ПЭТ с использованием меченого радиолиганда ([<sup>11</sup>C] WAY 100635) у пациентов с депрессией, как получающих, так и не получающих антидепрессанты было выявлено снижение связывающего потенциала 5HT<sub>1A</sub> рецепторов в лобной, височной, и лимбической коре по сравнению с контрольной группой [91]. Кроме того, у пациентов с большим депрессивным расстройством, а также у лиц, совершивших суицид, отмечается

нарушение серотонинергической передачи, связанное с избыточной плотностью серотонинергических соматодендритных импульс-подавляющих 5HT<sub>1A</sub> ауторецепторов [61].

### **Нейроанатомия депрессивных расстройств**

**Височные доли.** Результаты структурной нейровизуализации у пациентов с БДР обнаружили патологические изменения центрально-височной, орбитофронтальной и центрально-лобной коры, а также подкорковых структур, включая таламус и базальные ганглии [100].

У пациентов с БДР в анамнезе по сравнению с подобранными по росту, полу и возрасту лицами из группы контроля отмечается двустороннее уменьшение гиппокампа в объеме [97,98,99]. Атрофия гиппокампа предположительно встречается у людей, страдающих хроническим расстройством настроения, при этом длительный прием антидепрессантов может уменьшить или предотвратить развитие атрофии [95].

По другим данным существует корреляция между уменьшением объема гиппокампа и продолжительностью нелеченой депрессии, но не длительностью приема или эффективностью антидепрессантов [113].

Некоторые авторы сообщают о значительном сокращении глиальных клеток и соотношения глия/нейроны в левой миндалине и в меньшей степени в левой энторинальной области у пациентов с БДР и биполярным расстройством, до этого не получавших лечения литием и вальпроевой кислотой, по сравнению с контрольной группой [10,81,96,100].

Патологические изменения мезиальных височных структур часто выявляются как при депрессии, так и при эпилепсии [38,82,94]. Тем не менее, степень атрофии гиппокампа при БДР существенно меньше, чем при мезиальной височной эпилепсии.

У пациентов с БДР плотность гранулярных клеток и глии в зубчатой извилине, а также пирамидных нейронов и глии во всем гиппокампе значительно увеличена (на 30 - 35%), в то время как средний размер пирамидных нейронов уменьшен [107].

Гиппокампальная атрофия при первичных больших депрессивных нарушениях является характерным признаком двух потенциально патогенных механизмов: повреждающего воздействия дефицита нейротрофического фактора, вызванного расстройством настроения [22,72,103], а также сильного глюкокортикоидного воздействия [42,43,84,90].

Острые и хронические стрессы снижают концентрацию вырабатываемого мозгом нейротрофического фактора в зубчатой извилине, пирамидном слое гиппокампа, миндалине и неокортексе, что может содействовать возникновению атрофии гиппокампа [103]. Длительный прием антидепрессантов увеличивает экспрессию нейротрофического фактора, тем самым предотвращая развитие патологических изменений [22,72]. Таким образом, индуцированная антидепрессантом повышающая регуляция синтеза нейротрофического фактора способна восстановить поврежденные нейроны гиппокампа и дополнительно защитить уязвимые нервные клетки.

Глюкокортикоидный эффект, способствующий атрофии гиппокампа, обусловлен избыточной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Подобные изменения, выявляемые почти у половины людей с депрессией, обратимы при длительном лечении антидепрессантами [43]. В экспериментальных исследованиях на животных, длительное увеличение концентрации глюкокортикоидов приводило к повреждению нейронов гиппокампа, особенно пирамидных нейронов слоя СА3, предположительно за счет сокращения ветвления дендритов и потери ими шипиков, входящих в состав глутаматергических синапсов [90]. Гиперкортизолемиа препятствует развитию новых гранулярных клеток в зубчатой извилине гиппокампа. Разрушительные эффекты хронического глюкокортикоидного воздействия могут первоначально привести к коротковременной и обратимой атрофии дендритного дерева слоя СА3, увеличению чувствительности к различным повреждениям, а при дальнейшем прогрессировании – к гибели клетки [90].

**Лобные доли.** Структурные изменения головного мозга у пациентов с депрессией при проведении нейровизуализации выявляются в орбитофронтальной и префронтальной коре, поясной извилине и в белом веществе лобных долей [56,58,109,110]. Атрофия префронтальной коры коррелирует с тяжестью депрессии. Так, у пожилых больных с малой депрессией обнаруживаются меньшие изменения, чем у молодых – с БДР [56].

У пациентов с депрессией выявляется уменьшение толщины кортикальной пластинки, размеров и плотности нейронов в II, III и IV слоях ростральной орбитофронтальной коры. В каудальной орбитофронтальной коре, отмечается значительное сокращение концентрации клеток глии, а также нейронов в V и VI слоях; в дорсолатеральной префронтальной коре - уменьшение плотности нейронов и глии, а также размера нервных клеток во всех слоях коры [83].

### **Психосоциальные причины депрессии**

В течение многих десятилетий ошибочно считалось, что депрессия - “нормальная реакция” на многочисленные социальные и личностные проблемы и трудности, возникающие у больных эпилепсией, а именно:

- неспособность пациента и/или его семьи принять диагноз эпилепсии
- стигматизация и дискриминация, связанные с установлением подобного диагноза
- отсутствие контроля над приступами
- нехватка социальной поддержки
- необходимость изменения образа жизни (отказ от вождения автомобиля, смена работы) [18,30,31,39,45,93]. Любой из этих факторов (или их сочетание) может привести к *начальной* реакции приспособления, сопровождающейся симптомами тревоги и депрессии, в то же время маловероятно, чтобы они могли стать причиной развития *хронического* депрессивного расстройства.

Депрессия, сохраняющаяся в течение нескольких месяцев, с клинической точки зрения **не должна** рассматриваться как “нормальный” реактивный процесс и требует проведения детальной психиатрической оценки.

### **Ятрогенная депрессия**

Большинство АЭП способно вызвать побочные эффекты со стороны психики. Возможность их проявления зависит механизма действия препарата, генетических особенностей пациента и наличия у него предрасположенности к психическим нарушениям [57]. Любые АЭП, включая препараты, обладающие нормотимическим эффектом, могут инициировать возникновение депрессивных симптомов у пациентов с эпилепсией [66]. Симптомы депрессии были многократно описаны при приеме таких АЭП, как примидон, тиагабин, вигабатрин, фелбамат, топирамат, леветирацетам, зонизамид и фенобарбитал [8,14,34,50,65,69,85,102]. Длительное применение последнего наиболее часто приводит к мнестико–интеллектуальному снижению, депрессии и суицидальным попыткам у больных эпилепсией, что было показано российскими, и зарубежными исследователями [2,4,57]. Одной из причин развития когнитивных нарушений и депрессии у больных эпилепсией может быть дефицит фолиевой кислоты [57].

По мнению ряда авторов, назначение противоэпилептических препаратов с ГАМК – эргическими свойствами (вигабатрина, тиагабина и габапентина) чревато седацией и чаще вызывает депрессию [33,57]. Отдельное внимание необходимо обратить на топирамат, который, оказывая тимолептическое действие, в то же время может вызывать тревожность, раздражительность и беспокойство, а в отдельных случаях (в основном при быстрой титрации или начале приема с высоких доз) – психозы.

Парадоксальная ятрогенная причина психопатологии среди пациентов с эпилепсией - феномен “насильственной нормализации”, заключающийся в развитии психических нарушений после прекращения эпилептических приступов [88]. При этом у больных с уже

достигнутым контролем над приступами может обостриться или возникнуть заново интериктальная депрессия. Частота феномена насильственной нормализации до сих пор остается неустановленной.

### **Депрессия после хирургического лечения эпилепсии**

За прошедшие два десятилетия наблюдалось увеличение частоты возникновения депрессивных расстройств в течение первого года после проведения передне-височной лобэктомии [13,92]. Для прооперированных пациентов характерна “лабильность настроения” в течение первых 6 недель после вмешательства, в последующем эти симптомы стихают, однако, у 30 % больных они сохраняются и остаются выраженными в течение первого полугодия после операции. Тяжесть возникшей депрессии варьирует от умеренной до очень тяжелой (вплоть до суицида). В большинстве случаев подобные расстройства хорошо и быстро отвечают на терапию антидепрессантами. Послеоперационное отсутствие приступов обуславливает более низкую вероятность возникновения в дальнейшем депрессивного эпизода.

Перед проведением оперативного вмешательства необходимо выявление пациентов с наличием депрессии в анамнезе, в связи с более высоким риском возникновения у них широкого спектра депрессивных симптомов, включая суицидальные попытки, в послеоперационном периоде.

### **Генетическая предрасположенность**

Наличие психических заболеваний среди членов семьи является одним из факторов риска развития депрессивных расстройств как у больных с эпилепсией, так и без нее [44,86].

### **Латерализация очага эпилепсии**

Несмотря на то, что локализация очага эпилепсии выделена в качестве потенциального патогенного параметра, этот вопрос до настоящего времени остается крайне дискуссионным. На основе данных ПЭТ и ОФЭКТ было выявлено, что очаг, находящийся в левом полушарии, чаще ассоциируется с развитием депрессии [88].

### **Лечение депрессии**

Вследствие убежденности врачей в «естественности» депрессии при эпилепсии, около 2/3 таких больных не получают адекватной помощи, в том числе лечение антидепрессантами [63]. В России данная проблема усугубляется еще и тем, что назначение антидепрессантов требует консультации психиатра, обращаться к которому пациенты не согласны. Кроме того, прочитав в аннотации к антидепрессанту информацию о возможной провокации приступов, больные отказываются принимать «ненужное» лекарство.

Прежде, чем начать любую специфическую терапию, важно ответить на следующие вопросы:

1. Появляются ли симптомы депрессии и тревоги после назначения или увеличения дозы АЭП?
2. Возникают ли психические симптомы после прекращения приема АЭП, обладающих позитивными психотропными (антидепрессивными, седативными) свойствами (CBZ, VPA, LTG, OXC)?

В этом случае они могут быть проявлениями рецидива латентного психического расстройства, которое находилось в стадии ремиссии, или протекало бессимптомно до момента прекращения приема АЭП [87]. Важную роль играет выявление любого психического заболевания в семейном анамнезе, что является фактором риска при назначении АЭП с негативными психотропными свойствами, например, развитие симптомов депрессии после приема PB, PRM, или ZNS у пациентов с расстройствами настроения в анамнезе.

3. Встречаются ли психические симптомы после назначения энзим-индуцирующего противосудорожного препарата (CBZ, PHT, PB, PRM, высокой дозы TPM, или OXC) у

пациентов, которые ранее уже принимали средства, обладающие психотропными свойствами, для лечения распознанной депрессии или тревожных расстройств?

В этом случае, рецидив психопатологических симптомов, может явиться следствием фармакокинетического взаимодействия между АЭП и принимаемым до этого психотропным лекарственным средством, что служит причиной снижения концентрации последнего в сыворотке крови. Соответственно, изменение дозы психотропного препарата может быть вполне достаточным для коррекции психических симптомов.

4. Связаны ли временно возникшие симптомы расстройств настроения с развитием эпилептического приступа? Предшествуют ли они (предиктальные), следуют ли после него (постиктальные), или симптомы и предшествуют приступу и возникают после, или они являются проявлением приступа, или появляются межприступно с перииктальным усилением тяжести?

В случае пред- или постприпадочных, если нет интериктальных симптомов, медикаментозное лечение обычно неэффективно. Появление послеприпадочных проявлений расстройств настроения чаще всего встречается у больных, у которых интериктальные симптомы купировались на фоне медикаментозного лечения.

5. Есть ли у пациента другие психические симптомы (например, тревога), требующие лечения?

### **Лечение депрессии у больных эпилепсией**

В связи с тем, что отдельные симптомы депрессии могут быть частью самого эпилептического приступа, данный вид психических проявлений не требует лечения антидепрессантами. Симптоматика, возникающая у пациента в интериктальном периоде, сохраняющаяся на протяжении длительного времени и соответствующая критериям депрессии легкой и средней степени тяжести, требует назначения антидепрессантов. В тоже время, пациенты с тяжелыми депрессивными расстройствами, с суицидальными мыслями и/или попытками в анамнезе, с биполярными аффективными расстройствами, а также с эпилептическими психозами должны **обязательно** наблюдаться **психиатром**.

На сегодняшний день, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) являются основной линией фармакотерапии первичных больших, дистимических и малых депрессивных расстройств, а также генерализованных тревожных и панических расстройств (приложение №1) [19,54]. Эти препараты широко используются для лечения перечисленных психиатрических нарушений и у пациентов с эпилепсией.

Основными представителями СИОЗС являются флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам (прам), эсциталопрам.

Благодаря тому, что СИОЗС воздействуют лишь на серотонинергическую систему, они имеют меньше побочных эффектов, чем препараты, воздействующие на несколько нейромедиаторных систем (норадренергическую, дофаминергическую). Механизм действия СИОЗС заключается в блокаде обратного захвата серотонина, который является естественным процессом сохранения нейромедиатора и регуляции количества свободного нейромедиатора в синаптической щели, что в конечном итоге обеспечивает адекватную передачу нервного импульса через синаптическую щель.

СИОЗСН - это современная группа антидепрессантов с малыми или минимальными побочными эффектами и хорошей переносимостью. Препараты этой группы являются мощными антидепрессантами, превосходящими по антидепрессивной активности СИОЗС, и приближаются по силе к трициклическим антидепрессантам (ТЦА). Особенно явно их превосходство над СИОЗС проявляется при лечении тяжёлых депрессий. Известные представители этой группы — венлафаксин, дулоксетин, милнаципран.

Среди СИОЗС особое внимание обращает на себя циталопрам (Прам), обладающий минимальным аффинитетом к гистаминовым, мускариновым и адренорецепторам, чем объясняется небольшое количество побочных реакций и хорошая переносимость препарата. Значительным преимуществом Прама является его незначительный потенциал



лекарственного взаимодействия. Это объясняется более низкой, чем у других СИОЗС, интенсивностью связывания с протеинами плазмы и ингибирования изоферментов печени системы цитохрома Р-450. Препарат также не оказывает влияния на проводящую систему сердца и АД, не изменяет картину крови, функцию печени и почек; не вызывает увеличения массы тела [101,112].

Фармакокинетические характеристики Прама аккумулируют позитивные свойства всех СИОЗС. Системная биодоступность препарата составляет 80%. Будучи жирорастворимым соединением, Прам легко (вне связи с приемом пищи) и быстро (через 2-4 часа) достигает максимальной концентрации в биологических жидкостях, а его липофильность обеспечивает активному веществу проникновение через гематоэнцефалический барьер. Прам является препаратом с линейной фармакокинетикой, что обеспечивает прямую зависимость между вводимой дозой и концентрацией препарата в плазме крови. При этом, в отличие от СИОЗС с нелинейной фармакокинетикой, эффект титрации дозы удается прогнозировать с высокой степенью надежности. Равновесная концентрация циталопрама в плазме крови достигается вне зависимости от возраста к концу первой недели терапии, что, вероятно, обуславливает более раннее, чем у ряда других СИОЗС, появление терапевтического эффекта.

Средняя по сравнению с другими СИОЗС длительность периода полувыведения активного вещества - 30 - 33 часа (против 15 часов для флувоксамина и 4 - 6 суток для флуоксетина) - гарантированно позволяет принимать циталопрам один раз в сутки (суточная доза обычно составляет от 20 до 60 мг).

В ряде отечественных и международных исследований было установлено наличие сбалансированного действия циталопрама: помимо тимоаналептического (т.е. собственно антидепрессивного), препарат оказывал отчетливое анксиолитическое (противотревожное) и активирующее действие. Подобная сбалансированность действия циталопрама позволяет эффективно использовать Прам при депрессиях различных типов (тоскливых, тревожных, апато-динамических и др.). При этом чрезвычайно важен тот факт, что активирующий эффект возникает по времени позже, чем тимоаналептический и анксиолитический, поскольку у некоторых других СИОЗС превалирование активизирующего действия на начальных этапах терапии приводит к возрастанию риска суицида [3,5,52].

## **Заключение**

Депрессия и эпилепсия тесно связаны между собой, и не вызывает сомнения, что эти заболевания имеют общие патогенетические механизмы.

Комплексное лечение пациентов с эпилепсией, страдающих депрессивными расстройствами, позволяет купировать возможные осложнения заболевания и повысить качество жизни таких больных.

## **Список литературы**

1. Казенных Т.В., Семке В.Я. Психотерапевтическая коррекция в системе комплексной терапии больных эпилепсией. Бюллетень СО РАМН, № 1 (119), 2006 – С. 90 – 95.
2. Калинин В.В., Железнова Е.В. Противосудорожные и психотропные свойства антиэпилептических препаратов при лечении больных эпилепсией. М.: Артинфо паблишинг, 2008 - С. 20 – 28.
3. Пантелеева Г.П. Современные подходы к фармакотерапии эндогенных депрессий. Журн. Фармацевтический вестник, 2000; №23 – С. 174.
4. Полянский Д.А. Клинико-терапевтические факторы риска суицидального поведения у больных эпилепсией. Автореферат канд. мед. наук. М., 2003 – 30с.
5. Чахава К.О. Лечение депрессии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Журн. Фармацевтический вестник, 2006 год №17 – С. 422.
6. Altshuler LL, Devinsky O, Post RM, et al. Depression, anxiety, and temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.*1990;47:284–288.

7. Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33:1193–1197.
8. Barabas G, Matthews W. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression. *Pediatrics*. 1988;82:284–285.
9. Beck SG, Choi KC. 5-Hydroxytryptamine hyperpolarizes CA3 hippocampal pyramidal cells through an increase in potassium conductance. *Neurosci Lett*. 1991;133:93–96.
10. Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, et al. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(8):1424–1427.
11. Blanchet P, Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis*. 1986; 174: 471–476.
12. Blumer D, Herzog AG, Himmelhoch J, et al. To what extent do premenstrual and interictal dysphoric disorders overlap? Significance for therapy. *J Affect Disord*. 1998;48:215–225.
13. Blumer D, Wakhlu S, Davies K, et al. Psychiatric outcome for temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia*. 1998;39:478–486.
14. Brent D, Crumrine P, Varma R. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics*. 1987;80:909–917.
15. Briley MS, Langer SZ, Raisman R, et al. Tritiated imipramine binding sites are decreased in platelets of untreated depressed patients. *Science*. 1980;209:303–305.
16. Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, et al. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry*. 1982;139:741–746.
17. Brown GL, Linnoila MI. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(Suppl):31–41.
18. Chaplin J, Yopez R, Shorvon S. A quantitative approach to measuring the social effects of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 1990;9:151–158.
19. Charney DS, Berman RM, Miller HL. Treatment of depression. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press;1998:705–732.
20. Cheetham SC, Crompton MR, Czudek C, et al. Serotonin concentrations and turnover in brains of depressed suicides. *Brain Res*. 1989;502:332–340.
21. Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, et al. Brain 5-HT<sub>1</sub> binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacology*. 1990;102:544–548.
22. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*. 2001;50:260–265.
23. Clinckers R, Smolders I, Meurs A, et al. Hippocampal dopamine and serotonin elevations as pharmacodynamic markers for the anticonvulsant efficacy of oxcarbazepine and 10,11-dihydro-10-hydroxycarbamazepine. *Neurosci Lett*. 2005;390:48–53.
24. Clinckers R, Smolders I, Meurs A, et al. Quantitative in-vivo microdialysis study on the influence of multidrug transporters on the blood-brain barrier passage of oxcarbazepine: concomitant use of hippocampal monoamines as pharmacodynamic markers for the anticonvulsant activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314:725–731.
25. Coffey LL, Reith MEA, Chen NH, et al. Amygdala kindling of forebrain seizures and the occurrence of brainstem seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Epilepsia*. 1996;37:188–197.
26. Dailey JW, Reigel CE, Mishra PK, et al. Neurobiology of seizure predisposition in the genetically epilepsy-prone rat. *Epilepsy Res*. 1989;3:3–17.
27. Dailey JW, Reith ME, Steidley KR, et al. Carbamazepine-induced release of serotonin from rat hippocampus in vitro. *Epilepsia*. 1998;39(10):1054–1063.
28. Dailey JW, Reith ME, Yan QS, et al. Carbamazepine increases extracellular serotonin concentration: lack of antagonism by tetrodotoxin or zero Ca<sup>2+</sup>. *Eur J Pharmacol*. 1997;328:153–162.

29. Dailey JW, Reith MEA, Yan QS, et al. Anticonvulsant doses of carbamazepine increase hippocampal extracellular serotonin in genetically epilepsy-prone rats: dose response relationships. *Neurosci Lett*. 1997;227(1):13–16.
30. Dell J. Social dimension of epilepsy: stigma and response. In: Whitman S, Hermann B, eds. *Psychopathology in Epilepsy: Social Dimensions*. New York: Oxford University Press; 1986.
31. DeVellis R, DeVellis B, Wallston B. Epilepsy and learned helplessness. *Basic Appl Soc Psychol*. 1980;1:241–253.
32. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.
33. Dudra–Jastrzebska M. et al. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacological reports* 2007, 59, 369–378.
34. Ferrari N, Barabas G, Matthews W. Psychological and behavioral disturbance among epileptic children treated with barbiturate anticonvulsants. *Am J Psychiatry*. 1983;140:112–113.
35. Forsgren L, Nystrom L. An incident case referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res*. 1990;6:66–81.
36. Gastaut H, Morin G, Lesèvre N. Étude du comportement des épileptiques psychomoteurs dans l'intervalle de leurs crises: les troubles de l'activité globale et de la sociabilité. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1955;113:1–27.
37. Gastaut H, Roger J, Lesèvre N. Différenciation psychologique des épileptiques en fonction des formes électrocliniques de leur maladie. *Rev Psychol Appl*. 1953;3:237–249.
38. Gilliam F, Maton B, Martin RC, et al. Extent of IH spectroscopy abnormalities independently predicts mood status and quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(suppl):54.
39. Hermann B, Whitman S. Psychosocial predictors of interictal depression. *J Epilepsy*. 1989;2:231–237.
40. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol*. 2000;47:246–249.
41. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, et al. Depression and suicidal attempt as risk factor for incidental unprovoked seizures. *Ann Neurol*. 2006;59:35–41.
42. Holsboer F. Corticotropin-releasing hormone modulators and depression. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4:46–50.
43. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*. 2001;62:77–91.
44. Indaco A, Carrieri P, Nappi C. Interictal depression in epilepsy. *Epilepsy Res*. 1992; 45–50.
45. Jacoby A. Felt versus enacted stigma: a concept revisited. *Soc Sci Med*. 1994;38:269–274.
46. Jobe PC, Dailey JW, Wernicke JF. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol*. 1999;13:317–356.
47. Jobe PC, Mishra PK, Browning RA, et al. Noradrenergic abnormalities in the genetically epilepsy-prone rat. *Brain Res Bull*. 1994;35:493–504.
48. Jobe PC, Mishra PK, Dailey JW, et al. Genetic predisposition to partial (focal) seizures and to generalized tonic/clonic seizures: interactions between seizure circuitry of the forebrain and brainstem. In: Berkovic SF, Genton P, Hirsch E, et al., eds. *Genetics of Focal Epilepsies*. Avignon, France: John Libbey & Company, Ltd.; 1999:251.
49. Kanner AM, Balabanov A. Depression in epilepsy: how closely related are these two disorders?. *Neurology*. 2002;58(Suppl 5):S27–39.
50. Kanner AM, Faught E, French J, et al. Psychiatric adverse events caused by topiramate and lamotrigine: a postmarketing prevalence and risk factor study. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl 7):169.
51. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology*. 2004;62:708–713.
52. Keller MB. "Citalopram therapy for depression: a review of 10 years of European experience and data from U.S. clinical trials". *The Journal of clinical psychiatry* 2000; 61 (12): 896–908

53. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Life-time and 12 month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8–18.
54. Ketter TA, Malow BA, Flamini R, et al. Anticonvulsant withdrawal-emergent psychopathology. *Neurology*. 1994;44:55–61.
55. Kimiskidis Vasilios K et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Annals of General Psychiatry* 2007; 6-28.
56. Kumar A, Zhisong J, Warren B, et al. Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(13):7654–7658.
57. Lambert M.V. and Robertson M.M. Depression in Epilepsy: Etiology, Phenomenology and Treatment. *Epilepsia* 1999, Vol. 40, Suppl. 10: S21–47.
58. Lai T, Payne ME, Byrum CE, et al. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 2000;48(10):971–975.
59. Langer SZ, Galzin AM. Studies on the serotonin transporter in platelets. *Experientia*. 1988; 44:127–130.
60. Langer SZ, Zarifian E, Briley M, et al. High-affinity binding of 3H-imipramine in brain and platelets and its relevance to the biochemistry of affective disorders. *Life Sci*. 1981;29:211–220.
61. Leake A, Fairbairn AF, McKeith IG, et al. Studies on the serotonin uptake binding site in major depressive disorder and control post-mortem brain: neurochemical and clinical correlates. *Psychiatry Res*. 1991;39:155–165.
62. Lewis A. Melancholia: a historical review. *J Mental Sci*. 1934;80:1–42.
63. Loring D.W. and Meador K.J. Cognitive and Behavioral Effects of Epilepsy Treatment. *Epilepsia* 2001, 42 (Suppl. 8): 24–32.
64. Malison RT, Price LH, Berman R, et al. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropine and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry*. 1998;44:1090–1098.
65. McConnell H, Duffy J, Cress K. Behavioral effects of felbamate. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6:323.
66. McConnell H, Duncan D. Treatment of psychiatric comorbidity in epilepsy. In: McConnell H, Snyder P, eds. *Psychiatric Comorbidity in Epilepsy*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998:245–362.
67. Meldrum BS, Anlezark GM, Adam HK, et al. Anticonvulsant and proconvulsant properties of viloxazine hydrochloride: pharmacological and pharmacokinetic studies in rodents and epileptic baboon. *Psychopharmacology (Berlin)*. 1982;76:212.
68. Mendez MF, Cummings J, Benson D, et al. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol*. 1986;43:766–770.
69. Mula M, Trimble MR, Yuen A, et al. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology*. 2003;61:704–706.
70. Naidoo D. The effects of reserpine (Serpasil) on the chronic disturbed schizophrenic: a comparative study of rauwolfia alkaloids and electroconvulsive therapy. *J Nerv Ment Dis*. 1956;123.
71. Nemeroff CB, Knight DL, Krishnan RR, et al. Marked reduction in the number of platelet-tritiated imipramine binding sites in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45: 919–923.
72. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995;15: 7539–7547.
73. Noce RH, Williams DB, Rapaport W. Reserpine (Serpasil) in management of the mentally ill. *JAMA*. 1955;158:11.
74. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*. 1996;347:731–733.



75. Ogilvie AD, Harmar AJ. Association between the serotonin transporter gene and affective disorder: the evidence so far. *Mol Med.* 1997;3:90–93.
76. Okuhara DY, Beck SG. 5-HT<sub>1A</sub> receptor linked to inward-rectifying potassium current in hippocampal CA3 pyramidal cells. *J Neurophysiol.* 1994;71:2161–2167.
77. Perry EK, Marshall EF, Blessed G, et al. Decreased imipramine binding in the brains of patients with depressive illness. *Br J Psychiatry.* 1983;142:188–192.
78. Piette Y, Delaunois AL, De Shaepdryver AF, et al. Imipramine and electroshock threshold. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1963;144:293.
79. Polc P, Schneeberger J, Haefely W. Effects of several centrally active drugs on the sleep wakefulness cycle of cats. *Neuropharmacology.* 1979;18:259.
80. Pompili M et al. Depression, hopelessness and suicide risk among patients suffering from epilepsy. *Ann Ist Super Sanita* 2007 Vol. 43, No. 4; 425–429.
81. Posener JA, Wang L, Price JL, et al. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry.* 2003;160:83–89.
82. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2000;39(2):121–125.
83. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry.* 1999;45(9):1085–1098.
84. Reul JM, Holsboer F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2:23–33.
85. Ring H, Reynolds E. Vigabatrin and behavior disturbance. *Lancet.* 1990;335:970.
86. Robertson M. Carbamazepine and depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 1987;2:23–35.
87. Robertson M. Depression in patients with epilepsy: an overview and clinical study. In: Trimble M, ed. *The Psychopharmacology of Epilepsy.* John Wiley and Sons Ltd; 1985:65.
88. Robertson M. Forced normalization and the aetiology of depression in epilepsy. In: Trimble MR, Schmitz B, eds. *Forced Normalization and Alternative Psychosis of Epilepsy.* Petersfield: Writson Biomedical Publishing Ltd.; 1998:143–168.
89. Roy A, De Jong J, Linnoila M. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. A 5-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46:609–612.
90. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:925–935.
91. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, et al. Brain serotonin<sub>1A</sub> receptor binding measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:174–180.
92. Savard G, Andermann LF, Reutens D, et al. Epilepsy, surgical treatment and postoperative psychiatric complications: a re-evaluation of the evidence. In: Trimble MR, Schmitz B, eds. *Forced Normalization and Alternative Psychosis of Epilepsy.* Petersfield: Writson Biomedical Publishing Ltd.; 1998: 179–192.
93. Scambler G. Sociological aspects of epilepsy. In: Hopkins A, ed. *Epilepsy.* New York: Demos; 1987.
94. Schmitz EB, Moriarty J, Costa JC, et al. Psychiatric profiles and patterns of cerebral blood flow in focal epilepsy: interactions between depression, obsessionality, and perfusion related to the laterality of the epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(5):458–463.
95. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1516–1518.
96. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport.* 1998;9(9):2023–2028.
97. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci.* 1999;19(12):5034–5043.



98. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci.* 1999;19(12):5034–5043.
99. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(9):3908–3913.
100. Sheline YI. Brain structural changes associated with depression. In: Gilliam F, Kanner AM, Sheline YI, eds. *Depression and Brain Dysfunction*. London: Taylor & Francis; 85–104.
101. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF. "The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy". *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52 (5): 547–52.
102. Smith D, Collins J. Behavioral effects of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone. *Epilepsia.* 1987;28:598.
103. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, et al. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;771:234–239.
104. Southam E, Kirkby D, Higgins GA, et al. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol.* 1998;358(1):19–24.
105. Stahl SM. Depression and bipolar disorders. In: Stahl SM, ed. *Essential Pharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2000:135–197.
106. Stanley M, Virgilio J, Gershon S. Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science.* 1982;216:1337–1339.
107. Stockheimer CA, Mahajan GJ, Konic LC, et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry.* 2004;56:640–650.
108. Tasher DC, Chermak MW. The use of reserpine in shock-reversible patients and shock-resistant patients. *Ann N Y Acad Sci.* 1955;61:108.
109. Taylor WD, MacFall Jr, Steffens DC, et al. Localization of age-associated white matter hyperintensities in late-life depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(3):539–544.
110. Taylor WD, Steffens DC, McQuoid DR, et al. Smaller orbital frontal cortex volumes associated with functional disability in depressed elders. *Biol Psychiatry.* 2003;53(2):144–149.
111. Trimble MR, Schmitz B, eds. *Forced Normalization and Alternative Psychoses of Epilepsy*. Petersfield, U.K.: Wrightson Biomedical Publishing Ltd.; 1998.
112. Uhr M., Tontsch A., Namendorf C., Ripke S., Lucae S., Ising M., Dose T., Ebinger M., Rosenhagen M., Kohli M. Polymorphisms in the Drug Transporter Gene ABCB1 Predict Antidepressant Treatment Response in Depression. *Neuron*, 2008;Volume 57, Issue 2, Pages 203-209
113. Vakili K, Pillay SS, Lafer B, et al. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 2000;47(12):1087–1090.
114. Victoroff J, Benson F, Grafton S. Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch Neurol.* 1994;51:155–163.
115. Whitton PS, Fowler LJ. The effect of valproic acid on 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration in hippocampal dialysates in vivo. *Eur J Pharmacol.* 1991;200:167–169.
116. Yan QS, Jobe PC, Dailey JW. Evidence that a serotonergic mechanism is involved in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *Eur J Pharmacol.* 1993;252(1):105–112.
117. Yan QS, Jobe PC, Dailey JW. Further evidence of anticonvulsant role for 5-hydroxytryptamine in genetically epilepsy prone rats. *Br J Pharmacol.* 1995;115:1314–1318.
118. Yan QS, Mishra PK, Burger RL, et al. Evidence that carbamazepine and antiepilepsirine may produce a component of their anticonvulsant effects by activating serotonergic neurons in genetically epilepsy-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;261:652–659.
119. Yanagita T, Wakasa Y, Kiyohara H. Drug-dependance potential of viloxazine hydrochloride tested in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav.* 1980;12:155.

## Приложение №1

### Эффективность СИОЗС и СИОЗСН при первичной депрессии и тревожных расстройствах

Антидепрессант	Депрессия	Паническое нарушение	Генерализованная тревога	Стартовая доза, мг/сут	Макс. доза, мг/сут
Пароксетин	+	+	+	10	60
Сертралин	+	+		25	200
Флуоксетин	+	+		10	80
Циталопрам	+	+	+	10	60
Эсциталопрам	+	+	+	5	30
Венлафаксин	+	+	+	37,5	300

## Приложение №2

### Таблица негативных эффектов антидепрессантов

Антидепрессант	Взаимодействие с АЭП	Снижение запоминания, психомоторное торможение	Половая дисфункция	Риск развития эпилепсии	Риск передозировки	Другие эффекты
Амитриптилин	+	++	+	+	++ приступы	А/Х
Кломипрамин	+	++	++	++	++ приступы	А/Х
Имипрамин	+	+	+	+ в низких дозах ++ в высоких дозах	++ приступы	А/Х
Флувоксамин	++	- тревога, бессонница	++	+	-	тошнота, рвота
Пароксетин	-	+	++	+	-	тошнота, рвота
Сертралин	+	- тревога, бессонница	++	-	-	тошнота, рвота
Циталопрам	-	-	-/+	-	+ приступы <sup>1</sup>	тошнота, рвота
Венлафаксин	-	- тревога, бессонница	++	+	-/+	тошнота

**Примечание:** А/Х – антихолинергический эффект; + - больше плацебо; ++ - значительно больше плацебо.

1 – описано при превышении средней терапевтической дозы в 20 и более раз

## Приложение №3

### Диагностические шкалы, применяемые для оценки депрессии

#### 1) Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Шкала, разработанная A. S. Zigmond и R. P. Snaitth в 1983 г., относится к субъективным и предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. Отличается простотой применения и обработки (заполнение шкалы не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у пациента), что позволяет рекомендовать ее к использованию в общемедицинской практике для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов (скрининга).

#### Рекомендации по применению шкалы

Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы:

- подшкала А — «тревога» (от англ., «anxiety»): нечетные пункты 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13;
- подшкала D «депрессия» (от англ., «depression»): четные пункты 2, 4, 6; 8, 10, 12, 14.

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность).

Выдача пациенту шкалы сопровождается инструкцией следующего содержания:

**Инструкция:** Прочитайте внимательно каждое утверждение и выберите ответ, который в наибольшей степени соответствует тому, как Вы себя чувствовали НА ПРОШЛОЙ НЕДЕЛЕ. Не раздумывайте слишком долго над каждым утверждением. Ваша первая реакция всегда будет более верной. Отметьте номер Вашего ответа на «бланке ответов».

1. Я испытываю напряжённость, мне не по себе
  - 1) Всё время
  - 2) Часто
  - 3) Время от времени, иногда
  - 4) Совсем не испытываю
2. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство
  - 1) Определённо, это так
  - 2) Наверное, это так
  - 3) Лишь в очень малой степени это так
  - 4) Это совсем не так
3. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться
  - 1) Определённо, это так, и страх очень сильный
  - 2) Да, это так, но страх не очень сильный
  - 3) Иногда, но это меня не беспокоит
  - 4) Совсем не испытываю
4. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное
  - 1) Определённо, это так
  - 2) Наверное, это так
  - 3) Лишь в очень малой степени это так
  - 4) Совсем не способен
5. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове

- 1) Постоянно
  - 2) Большую часть времени
  - 3) Время от времени, и не так часто
  - 4) Только иногда
- 6.** Я испытываю бодрость
- 1) Совсем не испытываю
  - 2) Очень редко
  - 3) Иногда
  - 4) Практически всё время
- 7.** Я легко могу сесть и расслабиться
- 1) Определённо, это так
  - 2) Наверное, это так
  - 3) Лишь изредка это так
  - 4) Совсем не могу
- 8.** Мне кажется, что я стал всё делать очень медленно
- 1) Практически всё время
  - 2) Часто
  - 3) Иногда
  - 4) Совсем нет
- 9.** Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
- 1) Совсем не испытываю
  - 2) Иногда
  - 3) Часто
  - 4) Очень часто
- 10.** Я не слежу за своей внешностью
- 1) Определённо, это так
  - 2) Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
  - 3) Может быть, я стал меньше уделять этому внимания
  - 4) Я слежу за собой так же, как и раньше
- 11.** Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться
- 1) Определённо, это так
  - 2) Наверное, это так
  - 3) Лишь в некоторой степени это так
  - 4) Совсем не испытываю
- 12.** Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
- 1) Точно так же, как и обычно
  - 2) Да, но не в той степени, как раньше
  - 3) Значительно меньше, чем обычно
  - 4) Совсем не считаю
- 13.** У меня бывает внезапное чувство паники
- 1) Действительно, очень часто
  - 2) Довольно часто
  - 3) Не так уж часто
  - 4) Совсем не бывает
- 14.** Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы
- 1) Часто
  - 2) Иногда
  - 3) Редко
  - 4) Очень редко

**Бланк ответов к «Госпитальной шкале тревоги и депрессии»**

**Инструкция:** Отметьте номер Вашего ответа напротив номера соответствующего вопроса.

<b>1.</b>	1	2	3	4
<b>2.</b>	1	2	3	4
<b>3.</b>	1	2	3	4
<b>4.</b>	1	2	3	4
<b>5.</b>	1	2	3	4
<b>6.</b>	1	2	3	4
<b>7.</b>	1	2	3	4
<b>8.</b>	1	2	3	4
<b>9.</b>	1	2	3	4
<b>10.</b>	1	2	3	4
<b>11.</b>	1	2	3	4
<b>12.</b>	1	2	3	4
<b>13.</b>	1	2	3	4
<b>14.</b>	1	2	3	4

При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале (А и D), при этом выделяются 3 области значений:

- 0 - 7 баллов — норма;
- 8 - 10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия;
- 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия.

## **2) Шкала Цунга для самооценки депрессии**

Шкала Цунга [Zung W. W., 1965] предназначена для самооценки депрессии. На основе факторного анализа измеряют 7 параметров: чувство душевной опустошенности, изменение настроения, соматические и психомоторные симптомы депрессии, суицидальные мысли и раздражительность — нерешительность.

### **Рекомендации по применению шкалы**

Шкала включает 20 пунктов, каждый из которых определяет субъективную частоту («крайне редко», «редко», «часто», «большую часть времени или постоянно») симптомов депрессии. При заполнении бланка шкалы пациент отмечает крестиком ячейки тех вариантов ответов, которые наиболее точно соответствуют его состоянию. Подсчет баллов производится следующим образом:

- пункты 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 15 и 19 оцениваются от 1 до 4 баллов в прямой последовательности;
- пункты 2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18 и 20 (**выделенные жирным**) — в обратной последовательности, т. е. от 4 до 1 балла.



<b>Пункт</b>	<b>Состояние</b>	<b>Крайне редко</b>	<b>Редко</b>	<b>Часто</b>	<b>Большую часть времени или постоянно</b>
1	Я чувствую угнетенность, подавленность				
2	Я лучше всего чувствую себя утром				
3	Я много плачу				
4	Я плохо сплю ночью				
5	Я ем столько же, сколько и раньше				
6	Я получаю удовольствие от того, что смотрю, общаюсь или нахожусь среди привлекательных мужчин/ женщин				
7	Я заметно теряю массу тела				
8	Меня беспокоят запоры				
9	Мое сердце бьется чаще, чем обычно				
10	Я чувствую усталость без видимой на то причины				
11	Я мыслю так же четко, как и раньше				
12	Мне легко выполнять привычную деятельность				
13	Я беспокоен и не нахожу себе места				
14	Я полон светлых надежд на будущее				
15	Я более раздражителен, чем раньше				
16	Мне легко принимать решения				
17	Я чувствую, что я полезен и нужен				

	людям				
<b>18</b>	Я живу полной и интересной жизнью				
19	Я считаю, что другим было бы лучше, если бы я умер				
<b>20</b>	Я по-прежнему получаю удовольствие от того, что мне нравилось и раньше				

При интерпретации данных учитывается суммарный показатель:

- < 50 баллов — норма;
- 50 – 59 баллов — легкая депрессия;
- 60 – 69 баллов — депрессия средней степени тяжести;
- > 70 баллов — тяжелая депрессия.

Максимально возможный суммарный показатель - 80 баллов

### 3) Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS)

Шкала Гамильтона [Hamilton M., 1967] для оценки депрессии — один из наиболее широко используемых в клинике аффективной патологии этого круга инструментов. Применяют несколько версий шкалы (17, 21 и 23 пункта). Оригинальная версия содержит 23 пункта, 2 из которых (16-й и 18-й) состоят из двух частей — А и Б, заполняемых альтернативно. Шкала обеспечивает простой способ оценки тяжести депрессии в динамике.

#### Рекомендации по применению шкалы

Тяжесть симптомов депрессии в динамике путем повторного тестирования оценивается объективно. Соответственно исследователь должен быть квалифицированным и опытным психиатром или пройти необходимое обучение. Для оценки следует выбирать вариант ответа, наиболее точно характеризующий состояние пациента, которому следует предоставить возможность подробного ответа на задаваемые вопросы. Поставьте пометку в графе, выделенной фоном.

#### 1. Депрессивное настроение.

(Подавленность, безнадежность, беспомощность, чувство собственной малоценности)

0- отсутствие

1- выражение указанного чувства только при прямом вопросе

2- жалоба высказывается спонтанно

3- определяется невербально (поза, мимика, голос, плаксивость)

4- пациент выражает только эти чувства, как в высказываниях, так и невербально

#### 2. Чувство вины.

0- отсутствие

1- самоуничижение, считает, что подвел других

2- чувство собственной вины, мучительные размышления о собственных ошибках и грехах

3- настоящее заболевание расценивается как наказание, бредовые идеи виновности

4- вербальные галлюцинации обвиняющего и/или осуждающего содержания, и/или зрительные галлюцинации угрожающего содержания

**3. Суицидальные намерения.**

- 0- отсутствие
- 1- чувство, что жить не стоит
- 2- желание смерти или мысли о возможности собственной смерти
- 3- суицидальные высказывания или жесты
- 4- суицидальные попытки

**4. Ранняя бессонница.**

- 0- отсутствие затруднений при засыпании
- 1- жалобы на эпизодические затруднения при засыпании (более 30 минут)
- 2- жалобы на невозможность заснуть каждую ночь

**5. Средняя бессонница.**

- 0- отсутствие
- 1- жалобы на беспокойный сон в течение всей ночи
- 2- многократные пробуждения в течение всей ночи, подъем с постели

**6. Поздняя бессонница.**

- 0- отсутствие
- 1- раннее пробуждение с последующим засыпанием
- 2- окончательное раннее утреннее пробуждение

**7. Работоспособность и активность.**

- 0- отсутствие трудностей
- 1- мысли и ощущение несостоятельности, чувство усталости и слабости, связанное с работой или хобби
- 2- утрата интереса к работе или хобби, выраженная непосредственно в жалобах или опосредованно, через апатичность и нерешительность (чувство потребности в дополнительном усилии приступить к работе или проявить активность)
- 3- уменьшение реального времени проявления активности или снижение продуктивности
- 4- отказ от работы вследствие настоящего заболевания

**8. Заторможенность.**

(Замедленность мышления и речи, нарушение способности концентрировать внимание, снижение моторной активности)

- 0- нормальная речь и мышление
- 1- легкая заторможенность в беседе
- 2- заметная заторможенность в беседе
- 3- выраженные затруднения при проведении опроса
- 4- ступор

**9. Ажитация.**

- 0- отсутствие
- 1- беспокойство
- 2- беспокойные движения руками, теребление волос
- 3- подвижность, неусидчивость
- 4- постоянное перебирание руками, обкусывание ногтей, выдергивание волос, кусание губ

**10. Психическая тревога.**

- 0- отсутствие
- 1- субъективное напряжение и раздражительность
- 2- беспокойство по незначительным поводам
- 3- тревога, выражающаяся в выражении лица и речи
- 4- страх, выражаемый и без расспроса

**11. Соматическая тревога.**

(Физиологические проявления тревоги - **гастроинтестинальные** - сухость во рту,

метеоризм, диспепсия, диарея, спазмы, отрыжка, **сердечно-сосудистые** - сердцебиение, головные боли, **дыхательные** - гипервентиляция, одышка, + учащенное мочеиспускание, повышенное потоотделение)

- 0- отсутствие
- 1- слабая
- 2- средняя
- 3- сильная
- 4- крайне сильная

**12. Желудочно-кишечные соматические симптомы.**

- 0- отсутствие
- 1- утрата аппетита, но с приемом пищи без сильного принуждения, чувство тяжести в животе
- 2- прием пищи только с упорным принуждением, потребность в слабительных средствах или препаратах для купирования гастроинтестинальных симптомов

**13. Общие соматические симптомы.**

- 0- отсутствие
- 1- тяжесть в конечностях, спине, голове, мышечные боли, чувство утраты энергии или упадка сил
- 2- любые резко выраженные симптомы

**14. Генитальные симптомы.**

(Утрата либидо, менструальные нарушения)

- 0- отсутствие симптомов
- 1- слабо выраженные
- 2- сильно выраженные

**15. Ипохондрия.**

- 0- отсутствие
- 1- поглощенность собой (телесно)
- 2- чрезмерная озабоченность здоровьем
- 3- частые жалобы, просьбы о помощи
- 4- ипохондрический бред

**16. Потеря в весе.**

(оценивается либо А, либо Б)

**А. По данным анамнеза.**

- 0- отсутствие
- 1- вероятная потеря в весе в связи с настоящим заболеванием
- 2- явная (со слов) потеря в весе
- 3- не поддается оценке

**Б. Если изменения в весе имеют место еженедельно.**

- 0- менее 0,5 кг в неделю
- 1- более 0,5 кг в неделю
- 2- более 1 кг в неделю
- 3- не поддается оценке

**17. Критичность отношения к болезни.**

- 0- осознание болезни
- 1- осознание болезненности состояния, но отнесение его на счет плохой пищи, климата, переутомление и т.д.
- 2- полное отсутствие сознания болезни

**18. Суточные колебания.**

(пункт Б оценивается при наличии расстройств в пункте А)

**А. Когда симптомы более выражены.**

- 0- отсутствие колебаний
- 1- утром
- 2- вечером

**Б. Степень выраженности.**

0- отсутствие

1- слабые

2- сильные

**19. Деперсонализация и дереализация.**

(измененность себя, окружающего)

0- отсутствие

1- слабая

2- умеренная

3- сильная

4- непереносимая

**20. Параноидальные симптомы.**

0- отсутствие

1- подозрительность

2- идеи отношения

3- бред отношения, преследования

**21. Обсессивные и компульсивные симптомы.**

0- отсутствие

1- легкие

2- тяжелые

**Бланк ответов к «Шкале Гамильтона для оценки депрессии»**

Пункт шкалы	ПОКАЗАТЕЛИ				
	(обвести соответствующие состоянию)				
1. Депрессивное настроение	0	1	2	3	4
2. Чувство вины	0	1	2	3	4
3. Суицидальные намерения	0	1	2	3	4
4. Ранняя бессонница	0	1	2		
5. Средняя бессонница	0	1	2		
6. Поздняя бессонница	0	1	2		
7. Работоспособность и активность	0	1	2	3	4
8. Заторможенность	0	1	2	3	4
9. Ажитация	0	1	2	3	4
10. Психическая тревога	0	1	2	3	4
11. Соматическая тревога	0	1	2	3	4
12. Желудочно-кишечные симптомы	0	1	2		
13. Общие соматические симптомы	0	1	2		
14. Генитальные симптомы	0	1	2		
15. Ипохондрия	0	1	2	3	4
16. Потеря в весе А	0	1	2	3	
16. Потеря в весе Б	0	1	2	3	
17. Критичность	0	1	2		
18. Суточные колебания А	0	1	2		
18. Суточные колебания Б	0	1	2		
19. Деперсонализация и дереализация	0	1	2	3	4
20. Параноидальные симптомы	0	1	2	3	
21. Обсессивные и компульс. симптомы	0	1	2		



При интерпретации данных необходимо помнить, что значения баллов пунктов 4 - 6, 12 - 14, 16 - 18, в которых переменные не могут быть выражены количественно, оцениваются качественно (от 0 до 2 баллов). Пункты 18 - 21 не измеряют выраженность депрессии.

Оценка тяжести депрессии производится по шкале HDRS следующим образом:

- сумма баллов от 0 до 7 свидетельствует об отсутствии депрессии;
- суммарные значения для малого депрессивного эпизода составляют 7-16 баллов;
- нижнее граничное значение для большого депрессивного эпизода — свыше 16 баллов;
- максимально возможный общий балл составляет 52 и соответствует крайней степени тяжести депрессивного синдрома.

#### **4) Шкала Монтгомери -Асберг для оценки депрессии (MADRS)**

Шкала Монтгомери — Асберг [Montgomery S.A., Asberg M., 1979] разработана для быстрой и точной оценки тяжести депрессии и ее динамики в процессе терапии. Эта шкала наряду со шкалой Гамильтона принадлежит к числу стандартизованных объективных клинических инструментов, широко применяемых в современной психиатрии.

MADRS эквивалентна HDRS, поскольку учитывает основные симптомы депрессии (за исключением двигательного торможения). При этом шкала содержит меньше пунктов, чем HDRS. Считается, что MADRS позволяет более точно оценить динамику состояния.

##### **Рекомендации по применению шкалы**

Рекомендации те же, что и для шкалы Гамильтона. Оценка должна быть основана на клиническом интервью от наименее прямых к уточняющим вопросам о состоянии и степени его тяжести.

Исследователь должен решить, соответствует ли тяжесть симптома основным баллам — 0, 2, 4, 6 или промежуточным — 1, 3, 5. Если не удастся получить точные ответы от самого пациента, рекомендуется воспользоваться другими источниками информации (медицинская документация, сведения со слов родственников и пр.).

Для оценки состояния в динамике проводится повторное тестирование через фиксированные промежутки времени.

##### **1. Наблюдаемая печаль**

0 печаль отсутствует

1

2 выглядит удрученным, но легко отвлекается

3

4 печальный и несчастный большую часть времени

5

6 выглядит печальным постоянно, чрезвычайно подавлен и несчастен

##### **2. Высказываемая печаль**

0 редкая печаль, обусловленная обстоятельствами

1

2 печальный, но легко отвлекается

3

4 преобладают печальные или мрачные чувства, настроение определяется влиянием внешних (неблагоприятных) обстоятельств

5

6 постоянна печаль, страдание или отчаяние

### **3. Внутренне напряжение**

0 спокоен; лишь мимолетное внутренне напряжение

1

2 редкое чувство внутреннего дискомфорта

3

4 постоянное ощущение внутреннего напряжения или паники, с которым больной справляется с известным трудом

5

6 жестокий ужас или мучение, непреодолимая паника

### **4. Ухудшение сна**

0 спит как обычно

1

2 малозаметные трудности засыпания, слегка нарушенный или прерывистый сон

3

4 сон нарушен по крайней мере в течение двух часов

5

6 менее чем двух- или трехчасовой сон

### **5. Нарушение аппетита**

0 нормальный или повышенный аппетит

1

2 немного пониженный аппетит

3

4 отсутствие аппетита, пища лишена вкуса

5

6 питается по принуждению

### **6. Трудности концентрации**

0 Отсутствуют

1

2 редкое затруднение внимания

3

4 трудности концентрации, неотвязные мысли, мешающие читать или поддерживать разговор

5

6 неспособность читать, большие трудности в беседе

### **7. Усталость**

0 трудности в начале деятельности сомнительны, вялости нет

1

2 затруднение начать активную деятельность

3

4 трудности начать рутинные действия, сопряженные с затратой сил

5

6 сильная вялость, неспособность делать хоть что-нибудь без помощи

### **8. Неспособность испытывать чувства**

0 нормальный интерес к окружающему и людям

1

2 снижение способности получать удовольствие от обычных интересов

3

4 низкий интерес к окружающему, снижение чувств к друзьям и близким

5

6 явления эмоционального паралича, неспособность испытывать гнев, горе или удовольствие, мучительное отсутствие чувств к родственникам и друзьям

### **9. Пессимистические мысли**

0 Отсутствуют

1

2 непостоянные идеи неудачливости, самоупрек или самоосуждение

3

4 повторяющееся самообвинение или ясные, но рациональные идеи вины или греховности, нарастающий пессимизм в отношении будущего

5

6 бред гибели или неискупимого греха, абсурдное и непоколебимое самообвинение

### **10. Суицидальные мысли**

0 получает удовольствие от жизни или воспринимает ее такой, какая она есть

1

2 усталость от жизни, мимолетные суицидальные мысли

3

4 возможная выгода от смерти, общепринятые суицидальные мысли, суицид рассматривается как возможное решение, но без специальных планов и целей

5

6 явные суицидальные намерения (если представится случай), активная подготовка к самоубийству

При интерпретации данных баллы рассчитываются следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 6 в соответствии с нарастанием тяжести симптома.

Сумма баллов соответствует:

- 0 - 15 баллов — отсутствию депрессивного эпизода;
- 16 - 25 баллов — малому депрессивному эпизоду;
- 26 - 30 баллов — умеренному депрессивному эпизоду;
- свыше 30 баллов — большому депрессивному эпизоду.

Максимальный суммарный балл составляет 60 баллов.

### 5) Шкала депрессий CES-D (Center of Epidemiological Studies Depression)

Шкала депрессий CES-D [Radloff LS., 1977] разработана для самооценки депрессии в общей популяции. Состоит из 20 вопросов для оценки тяжести депрессивных симптомов, которые ощущали пациенты на прошлой неделе.

На прошлой неделе	Крайне редко (менее 1 дня) или никогда	Иногда (1 – 2 дня)	Значительную часть времени (3 – 4 дня)	Практически все время (5 – 7 дней)
1. Я нервничаю по поводу того, что меня раньше не беспокоило	0	1	2	3
2. Я не получаю удовольствие от еды, у меня плохой аппетит	0	1	2	3
3. Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи мне не удается избавиться от чувства тоски	0	1	2	3
4. Мне кажется, что я не хуже других	3	2	1	0
5. Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься	0	1	2	3
6. Я чувствую подавленность	0	1	2	3
7. Все, что я делаю, требует от меня дополнительных усилий	0	1	2	3
8. Я надеюсь на хорошее будущее	3	2	1	0
9. Мне кажется, что моя жизнь сложилась неудачно	0	1	2	3
10. Я испытываю беспокойство, страхи	0	1	2	3
11. У меня плохой ночной сон	0	1	2	3
12. Я чувствую себя счастливым человеком	3	2	1	0
13. Кажется, что я стал меньше говорить	0	1	2	3
14. Меня беспокоит чувство одиночества	0	1	2	3
15. Окружающие настроены недружелюбно ко мне	0	1	2	3
16. Жизнь доставляет мне удовольствие	3	2	1	0
17. Я легко могу заплакать	0	1	2	3

<b>18.</b> Я испытываю грусть, хандру	0	1	2	3
<b>19.</b> Мне кажется, что люди меня не любят	0	1	2	3
<b>20.</b> У меня нет сил и желания начинать что-либо делать	0	1	2	3

Сумма баллов соответствует:

- < 19 баллов — отсутствию депрессивного расстройства;
- > 19 баллов — легкое депрессивное расстройство;
- > 26 баллов — выраженная депрессия.

## **6) Шкала депрессии А. Бека (BDI-II)**

Шкала депрессии А. Бека [Beck AT, Steer RA, Brown GK., 1996, вторая версия] разработана для самооценки тяжести симптомов депрессии.

При ее заполнении необходимо прочитать каждое из утверждений, помещенных напротив порядковых чисел, и выбрать такое, которое наиболее точно определяет ваше самочувствие в настоящий момент.

- 1) 0 - я чувствую себя хорошо;  
1 - мне плохо;  
2 - мне все время грустно, и я ничего не могу с собой поделать;  
3 - мне так скучно и грустно, что я не в силах больше терпеть.
- 2) 0 - будущее не пугает меня;  
1 - я боюсь будущего;  
2 - меня ничто не радует;  
3 - мое будущее беспросветно.
- 3) 0 - в жизни мне большей частью везло;  
1 - неудач и провалов было у меня больше, чем у кого-либо другого;  
2 - я ничего не добился в жизни;  
3 - я потерпел полное фиаско - как родитель, партнер, ребенок, на профессиональном уровне - словом, всюду.
- 4) 0 - не могу сказать, что я удовлетворен;  
1 - как правило, я скучаю;  
2 - что бы я ни делал, ничто меня не радует, я как заведенная машина;  
3 - меня не удовлетворяет абсолютно все.
- 5) 0 - у меня нет ощущения, будто я кого-то обидел;  
1 - может, я и обидел кого-то, сам того не желая, но мне об этом ничего не известно;  
2 - у меня такое чувство, будто я всем приношу только несчастья;  
3 - я плохой человек, слишком часто я обижал других людей;
- 6) 0 - я доволен собой;  
1 - иногда я чувствую себя несносным;  
2 - порой я испытываю комплекс неполноценности;  
3 - я совершенно никчемный человек,
- 7) 0 - у меня не складывается впечатление, будто я совершил такое, что заслуживает наказания;  
1 - я чувствую, что наказан или буду наказан за нечто такое, чему стал виной;

- 2 - я знаю, что заслуживаю наказания;  
3 - я хочу, чтобы жизнь меня наказала.
- 8) 0 - я никогда не разочаровывался в себе;  
1 - я много раз испытывал разочарования в самом себе;  
2 - я не люблю себя;  
3 - я себя ненавижу.
- 9) 0 - я ничем не хуже других;  
1 - порой я допускаю ошибки;  
2 - просто ужасно, как мне не везет;  
3 - я сею вокруг одни несчастья.
- 10) 0 - я люблю и не обижаю себя;  
1 - иногда я испытываю желание сделать решительный шаг, но не отваживаюсь;  
2 - лучше было бы вовсе не жить;  
3 - я подумываю о том, чтобы покончить жизнь самоубийством.
- 11) 0 - у меня нет причин плакать;  
1 - бывает, что я поплачу;  
2 - я плачу теперь постоянно, так что не могу выплакаться;  
3 - раньше я плакал, а теперь как-то не выходит, даже когда очень хочется.
- 12) 0 - я спокоен;  
1 - я легко раздражаюсь;  
2 - я нахожусь в постоянном напряжении, как готовый взорваться паровой котел;  
3 - мне теперь все безразлично; вещи, которые раньше раздражали меня, ныне будто бы меня не касаются,
- 13) 0 - принятие решения не доставляет мне особых проблем;  
1 - иногда я откладываю решение на потом;  
2 - принимать решение для меня проблематично;  
3 - я вообще никогда ничего не решаю.
- 14) 0 - мне не кажется, будто я выгляжу плохо или хуже, чем прежде;  
1 - меня волнует, что я неважно выгляжу;  
2 - дела идут, чем дальше, тем хуже, я выгляжу плохо;  
3 - я безобразен, у меня просто отталкивающая внешность.
- 15) 0 - совершить поступок для меня не проблема;  
1 - мне приходится заставлять себя, чтобы сделать какой-либо шаг;  
2 - чтобы решиться на что-либо, я должен очень много поработать над собой;  
3 - я вообще не способен что-либо реализовать.
- 16) 0 - я сплю спокойно и хорошо высыпаюсь;  
1 - по утрам я просыпаюсь более утомленным, чем был до того, как заснул;  
2 - я просыпаюсь рано и чувствую себя не выспавшимся;  
3 - иногда я страдаю бессонницей, иногда просыпаюсь по несколько раз за ночь, в общей сложности, я сплю не более пяти часов в сутки.
- 17) 0 - у меня сохранилась прежняя работоспособность;  
1 - я быстро устаю;  
2 - я чувствую себя уставшим, даже если почти ничего не делаю;

3 - я настолько устал, что ничего не могу делать.

**18)** 0 - аппетит у меня такой же, каким он был всегда;

1 - у меня пропал аппетит;

2 - аппетит у меня гораздо хуже, чем прежде;

3 - у меня вообще нет аппетита.

**19)** 0 - бывать на людях для меня так же приятно, как раньше;

1 - мне приходится заставлять себя встречаться с людьми;

2 - у меня нет никакого желания бывать в обществе;

3 - я нигде не бываю, люди меня не интересуют, меня вообще не волнует ничто постороннее.

**20)** 0 - я не заметил никаких изменений в моей половой жизни;

1 - секс уже не интересует меня так, как прежде;

2 - сейчас я мог бы спокойно обходиться без секса;

3 - секс вообще не интересует меня, я совершенно потерял к нему влечение.

**21)** 0 - я чувствую себя вполне здоровым и забочусь о своем здоровье так же, как раньше;

1 - я обеспокоен из-за болей или других ощущений в теле, или из-за расстройства желудка, или из-за запоров;

2 - я настолько сконцентрирован на том, что я чувствую и как я чувствую, что думать о чем-то другом трудно;

3 - я полностью погружен в свои ощущения.

Сумма баллов соответствует:

• 0 - 13 баллов — минимальный уровень депрессии;

• 14 - 19 баллов — легкая депрессия;

• 20 - 28 баллов — депрессия средней тяжести;

• 29 - 63 баллов — тяжелая депрессия.