

# Депрессивные расстройства в общей врачебной практике, диагностика и лечение

Т.В. Решетова, Т.Н. Жигалова, А.В. Герасимова

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Общая врачебная практика объединяет тех, кто придерживается комплексного, холистического взгляда на пациента, стремится лечить больного, а не отдельно взятое заболевание. Такой подход предполагает большое внимание не только лечению данного болезненного эпизода, но и разработку программы профилактики, мероприятий, направленных на укрепление здоровья человека. Это, безусловно, сложнее, чем лечение конкретной болезни узким специалистом. Необходимо отметить, что в клинике внутренних болезней в большинстве случаев речь идет о тех депрессиях, где аффективные расстройства редко достигают серьезной психиатрической степени тяжести, чаще всего это легкий или умеренный депрессивный эпизод. Правило «Диагноз депрессии требует лечения антидепрессантами» уместно в психиатрической больнице, но в общей врачебной практике оно нередко вызывает сомнения. Не имея соответствующего синдрома-мишени, сильный антидепрессант разворачивает весь спектр своих серьезных побочных эффектов, а его терапевтическое действие часто бывает сомнительным. Таким образом, не выдерживается один из главных постулатов медицины: «Лечение не должно быть тяжелее болезни». Вместе с тем, сегодня имеется целый круг лекарств, позволяющих эффективно лечить неглубокие депрессии в общей врачебной практике. Пусть их действие не настолько интенсивно, как, например, у дулоксетина или миртазапина, но здесь часто и не нужен такой мощный антидепрессивный эффект, такой многомесячный курс лечения (и такое количество побочных эффектов).

Поскольку общая врачебная практика предполагает длительную ответственность за пациента, врач заинтересован в максимально эффективных лекарствах с минимумом побочных действий. Учитывая, что феномен «комплаенс» прямо связан с количеством приемов лекарства, нелишне добавить и другой интерес врача общей практики. Речь идет о препаратах с комплексным действием, когда одно средство позволяет решить сразу несколько проблем больного. Примером такой фармакологической помощи является препарат «Гептрал» (адemetионин). Медикам известны его гепатопротективный и антидепрессивный эффекты, базирующиеся на биохимических особенностях его фармакологического действия. Адemetионин – физиологический субстрат, участвующий в очень многих биохимических циклах организма. Объяснения антидепрессивного эффекта гептрала в литературе носят описательный характер [1, 2]. Поскольку адemetионин является предшественником цистеина, его участие в метаболизме кофермента А и синтезе ацетилхолина детерминирует нейропротективный эффект. Как предшественник цистеина, адemetионин участвует в синтезе стероидов. Это объясняет его энергизирующее действие. Имеются исследования, свидетельствующие о стероид-протективном действии гептрала: им, например, лечили больных с артрозами, сопровождающимися болевым синдромом, который уменьшился вследствие терапии [2]. Такое направление использования гептрала открывает но-

вые возможности его применения при лечении любых стероидозависимых заболеваний (которые, кстати, очень часто сопровождаются астено-депрессивным синдромом). Как предшественник цистеина, адemetионин в организме участвует в синтезе глутатиона. Этим объясняется антиоксидантное действие, эффект защиты клетки от цитотоксического влияния свободных радикалов [1].

В качестве предшественника полиаминов адemetионин стимулирует регенеративные процессы. Все это в комплексе приводит к уменьшению астенизации организма.

Гепатопротективное действие гептрала изучено лучше. Основное его направление – борьба с внутрипеченочным холестазом [3, 4]. При этом виде холестаза количество желчи в крови увеличивается, в кишечнике – уменьшается, а сами компоненты желчи негативно воздействуют на структуру гепатоцитов. Однако клинические проявления (желтуха, зуд, изменения мочи и кала) отнюдь не всегда бывают явно выражены [2, 4]. Особенно это касается лекарственных и постинфекционных холестазов. Зачастую при них единственным маркером является изменение биохимических проб, самыми распространенными из которых являются повышение щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы [1, 4]. В психоневрологической практике особенно актуально после курса психотропных препаратов (многие из которых негативно воздействуют на печень) убрать их нежелательные гепатотоксические эффекты.

Это актуально также в гастроэнтерологической практике, где гептрал, например, при лечении язвенного колита (часто сопровождающегося депрессивным синдромом), салазопрепаратами, которые приводят к внутрипеченочному холестазу, может проявить свой комплексный гепатопротективный и антидепрессивный эффект. Во многих исследованиях описан депрессогенный эффект интерферонотерапии. Учитывая многомесячную длительность этого лечения, например, при гепатите, нужно согласиться с исследователями в целесообразности лечения гептралом, который тут, как и в предыдущем случае, проявляет оба своих действия [2].

Онкологи знают, что проявлениями депрессии и внутрипеченочного холестаза сопровождается лечение цитостатиками. Гептрал позволяет решить обе проблемы. В клинической практике чрезвычайно часто встречаются негативные последствия приема контрацептивов. Остановимся на двух: депрессии и внутрипеченочном холестазе. При обоих этих расстройствах одинаково полезен гептрал.

В клинике инфекционных болезней достаточно часто встречается клинически очерченный комплекс из проявлений холестаза и постинфекционной астении. Препаратом выбора, который восстановит нарушенную целостность канальцев мембран гепатоцитов в этом случае тоже является гептрал [3].

## Цель исследования

Целью нашего рандомизированного сравнительного проспективного контролируемого исследования было определе-

ние места гептрала в алгоритмах лечения различных аффективных расстройств в клинике внутренних болезней. Для этого необходимо было определить клинические симптомы-мишени воздействия препарата и провести сравнительное исследование действия гептрала и лекарств из группы антидепрессантов (коаксил, ципрамил).

## Материал и методы

Рандомизация была проведена методом простой стратифицированной выборки. Стратификация учитывала пол, возраст, диагноз и психопатологические характеристики пациентов (астения, личностная тревожность и депрессия). Минимальный объем репрезентативной выборки был определен по формуле и при предельной ошибке менее 0,5 от среднеквадратичного отклонения и нормированном отклонении 2,0 составил 16–22 наблюдения в каждой группе при доверительном интервале 95%. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакета компьютерных программ Statgraph, Statistica для медицинских исследований.

Диагноз всем больным был верифицирован в условиях современной клиники внутренних болезней. Дополнительно всем больным было произведено психологическое исследование с помощью следующих тестов:

- шкал астении из Миннесотского многопрофильного личностного опросника (ММПИ);
- шкалы личностной тревожности Спилбергера – Ханина;
- шкалы депрессии Готланд.

Диагноз психопатологического синдрома был верифицирован психотерапевтом по критериям МКБ-10.

Исследовались следующие группы больных:

- группа больных, получавших лечение гептралом (20 человек, из них 10 больных – 0,4 г в сутки внутривенно капельно и 10 человек – перорально, 1,2 г в сутки)

– группы сравнения:

- 1-я – получавшие лечение антидепрессантом «Коаксил» (37,5 мг в сутки) – 50 человек;
- 2-я – получавших лечение антидепрессантом «Ципрамил» (20 мг в сутки) – 20 человек.

Больные были обследованы дважды в курсе проспективного наблюдения: в первый день и на тридцатый день лечения.

У двух больных группы сравнения лечение было прервано из-за резистентности к терапии антидепрессантами. Таким образом, закончили исследование 88 пациентов. Отдельно исследовалась динамика биохимических показателей (щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы) у 11 пациентов, только что закончивших курс психотропного лечения, в конце которого были замечены перечисленные изменения биохимических показателей крови. Их исследовали в начале и на тридцатый день курса гептрала 1,2 г в сутки перорально. Таким образом, всего в исследовании участвовал 101 человек.

В таблице представлены результаты сравнительного анализа редукации психопатологической симптоматики при лечении различными препаратами.

Антидепрессивное действие гептрала – достоверно и бесспорно, но оно по величине несколько меньше, чем у препара-

тов из группы антидепрессантов. Очевиден еще один симптом-мишень для воздействия гептрала: астения. То есть показанием для назначения гептрала являются астено-депрессивные расстройства. Это едва ли не самый распространенный психопатологический симптомокомплекс в общей врачебной практике. Астено-депрессивный неврозоподобный синдром традиционно сопровождает практически любые хронические внутренние болезни, интоксикации, профессиональные болезни, энцефалопатии, последствия черепно-мозговых травм, наркозов.

Наши клинические наблюдения наглядно демонстрируют, как после лечения психотропными средствами (френолоном, трифтазином, хлорпротиксеном, амитриптилином) у больных наблюдались негативные изменения в биохимических анализах крови. После курса лечения гептралом (перорально 1 месяц, 1,2 г/сутки) эти изменения исчезли в 8 случаях из 11. Щелочная фосфатаза достоверно снизилась с  $188,4 \pm 16,2$  ед. до  $123,4 \pm 13,1$  ед. \*,  $p < 0,05$ , аланинаминотрансфераза снизилась с  $2,52 \pm 0,62$  ед. до  $1,4 \pm 0,4$  ед.

В общей врачебной практике встречается еще несколько состояний, при которых нами был эффективно применен гептрал. Речь идет, во-первых, о синдроме профессионального выгорания, а во-вторых, о состоянии утраты и потери и других серьезных стрессах, традиционно встречающихся в жизни каждого пациента. К сожалению, врача призывают на помощь очень часто лишь тогда, когда разворачиваются неприятности со здоровьем, а это далеко не первая стадия синдрома утраты.

Многие пациенты в силу привычки, воспитания, стойко подавляют свои чувства. Люди, спрятавшие горе вглубь, могут долго ощущать его физические последствия, дискомфортные жалобы, не доходящие до степени диагноза. Эрих Линдемани (1984) писал, что горе – это не только определенный психологический синдром, но и соматическая симптоматика: периодические приступы физического страдания, длящиеся от двадцати минут до одного часа, спазмы в горле, припадки удушья с учащенным дыханием, постоянная потребность вздохнуть, потеря мышечной силы, отсутствие аппетита.

И хотя все знают, что потеря близкого или любая тяжелая утрата ведет к ситуационной депрессии у самой здоровой гармоничной личности, многие надеются на самостоятельное разрешение ситуации. Действительно, у многих со временем печаль проходит, особенно когда люди отдаются воспоминаниям, позволяют себе чувствовать боль, переживать, гневаться, плакать – тогда спад депрессивного напряжения наблюдается быстрее. Поскольку с течением времени именно у пациентов, спрятавших горе вглубь, можно обнаружить психосоматические заболевания, крайне актуальной представляется психофармакологическая поддержка в острой ситуации. Разумеется, следует помнить о возможности психотических проявлений депрессии утраты (что является безусловным показанием к специализированному лечению), но чаще переживания все-таки не достигают такого высокого уровня. Поэтому не всем пациентам в этом случае необходимы антидепрессанты. И если в самый острый период утраты показана седативная терапия, то в первый месяц после нее в наших клинических наблюдениях успешно использовался гептрал – психотропный препа-

Таблица. Динамика редукации тревожности, депрессии, астении при лечении коаксилом, ципрамилом, гептралом (\* $p < 0,05$ )

Препарат	Коаксил		Ципрамил		Гептрал	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
Личностная тревожность	$58,77 \pm 0,98$	$50,61 \pm 0,86^*$	$57,72 \pm 1,43$	$52,06 \pm 0,91^*$	$51,0 \pm 4,60$	$50,2 \pm 4,9$
Депрессия	$15,94 \pm 0,62$	$11,03 \pm 0,49^*$	$16,00 \pm 0,64$	$12,25 \pm 0,36^*$	$15,76 \pm 0,79$	$13,11 \pm 1,01^*$
Астения	$108,16 \pm 2,03$	$96,98 \pm 1,97^*$	$114,83 \pm 1,90$	$105,22 \pm 1,77^*$	$116,2 \pm 3,50$	$107,2 \pm 2,7^*$

рат для человека с непсихиатрической патологией. Такие лекарства все чаще называют «психотропными средствами для здоровых». Заметим, что здоровым в полном смысле человека с утратой или синдромом профессионального выгорания не назовешь. Но и пациентом в полном смысле слова такой человек себя не считает. Однако МКБ-10 предполагает в этом случае оформление диагноза не как предболезненного состояния, а как «расстройства адаптации», за которым, если не предпринять мер, следуют реальные заболевания.

Таким образом, можно обозначить место гептрала в общей врачебной практике как гепатопротектора, а также как психотропного средства для пациента с непсихиатрической патологией (астенией, депрессией). Его место в психиатрической практике можно оформить как сочетанную терапию или заключительный этап в лечении психотропными гепатотоксическими препаратами. Его место в гинекологической практике – профилактика побочных эффектов (холестаза и депрессий) при длительном приеме гормональных контрацептивов. Еще ждут своих исследователей клинические подтверждения стероид-протективного и регенераторного эффектов гептрала. Но даже подтвержденное на сегодняшний день многогранное действие гептрала делает его препаратом выбора во многих клинических ситуациях общей врачебной практики.

#### Выводы

1. Главными синдромами-мишенями для психотропного действия гептрала в общей врачебной практике являются астения и депрессия.

2. Антидепрессивное действие гептрала менее интенсивно, чем у традиционных антидепрессантов, но вполне адекватно задачам врача общей практики.

3. Антидепрессивное и противоастеническое действие гептрала разворачивается, в отличие от антидепрессантов, уже в первую неделю терапии, особенно при внутривенном применении.

4. После курса гепатотоксичных психотропных средств гептрал улучшает показатели щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы крови.

5. Применение гептрала позволяет улучшить комплаенс в клинических ситуациях, включающих и депрессию, и внутрипеченочный холестаз (при лечении контрацептивами, салазо-препаратами, интерфероном, цитостатиками и проч.).

6. Гептрал – один из психофармакологических препаратов выбора при непсихиатрической патологии: пограничных расстройствах нервной системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буевров А.О. Адemetионин: биологические функции и терапевтические эффекты // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 3. – С. 1–4.
2. Горьков В.А., Олейчик И.В., Рагошкин В.А. и др. Феномен гептрала – лечение депрессий, абстинентного синдрома, холестаза, артралгии. Взгляд фармаколога // Психиатрия и психофармакология. – 2000. – № 6. – С. 23–26.
3. Quin B., Guo S., Zhao Y. et al. A trial of ademetionine in the treatment of intrahepatic biliary stasis viral hepatitis // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2000. – Vol. 8. – P. 158–160.
4. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 1081–1089.