

10.21518/2079-701X-2018-1-38-45

Д.В. РОМАНОВ, к.м.н., **Д.С. ПЕТЕЛИН**, **Б.А. ВОЛЕЛЬ**, д.м.н., профессор
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Научный центр психического здоровья, Москва

ДЕПРЕССИИ

В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В публикации дан краткий обзор литературы, посвященной депрессиям в неврологической практике. Обобщена информация о распространенности депрессий при основных формах неврологической патологии, их негативном влиянии на качество жизни и течение неврологического заболевания, клинических особенностях аффективной патологии при некоторых заболеваниях, а также представлены современные подходы к терапии депрессий, коморбидных с неврологическими нарушениями. Публикация иллюстрирована клиническим примером, подтверждающим важность своевременной диагностики и лечения депрессивных расстройств.

Ключевые слова: психоневрология, депрессия, хроническая боль, инсульт, психотерапия, антидепрессанты, агомелатин (Вальдоксан).

D.V. ROMANOV, PhD in medicine, **D.S. PETELIN**, **B.A. VOLEL**, MD, Prof.
Sechenov First Moscow State Medical University
Center for Mental Health, Moscow

DEPRESSION IN NEUROLOGICAL PRACTICE

The article presents a short literature review on depressive disorders in neurological practice. It summarizes information on the prevalence rates for depressive disorders in the main forms of neurological pathology, their negative impact on the quality of life and the course of a neurological disease, the clinical features of the affective pathology in certain diseases, and modern approaches to the therapy of depression comorbid with neurological disorders. The article is illustrated with a clinical case that confirms the importance of timely diagnostics and treatment of depressive disorders.

Keywords: psychoneurology, depression, chronic pain, stroke, psychotherapy, antidepressants, agomelatine (Valdoxan).

Депрессии, наблюдаемые при различных неврологических заболеваниях, являются значимой медицинской проблемой [1–6]. Распространенность депрессий при основных формах неврологической патологии достаточно высока (соответствующие показатели приведены в *таблице*). Частота депрессии при большинстве неврологических нозологий превышает 10%, достигая максимума при инсульте (30%), болевых синдромах (36% при боли в спине, 42% при головной боли напряжения) и наследственных неврологических болезнях (Гентингтона – 30%, Вильсона – Коновалова – до 60%). Такие показатели коморбидности депрессии и неврологических заболеваний (значительно превышающие популяционный показатель на момент обследования – 3,2% [7]) свидетельствуют о том, что депрессия является не только «психологически объяснимым» последствием тяжелого заболевания ЦНС (нозогенный фактор [8]), но также обнаруживает сложные патогенетические связи с патологическими процессами, имеющими биологическую основу¹.

¹ Биологические процессы, лежащие в основе ассоциации депрессии и неврологической патологии, включают поражения зон и нейрональных сетей мозга, ответственных за положительное подкрепление, мотивацию, эмоции и реакцию на стресс (префронтальная кора, поясная кора, гиппокамп, миндалина и др.) [9]. Справедливость этого положения доказана на модели многих неврологических заболеваний при помощи современных нейровизуализационных исследований (в первую очередь с применением функциональной МРТ). Так, при болезни Паркинсона возникновение депрессии связывают с нарушением функции мезокортикального пути и префронтальной коры. В пользу этого говорит функциональное уменьшение серотонинергической нейротрансмиссии в задней поясной коре и комплексе миндалина-гиппокамп [10]. При болезни Гентингтона развитие депрессии связано, по современным данным, с нарушением функциональной связи между передней поясной корой и латеральной префронтальной корой, а также со снижением метаболизма в паралимбической лобной доле [11]. При височной эпилепсии депрессия обусловлена тем, что в височной доле располагаются миндалина и гиппокамп, играющие значительную роль в обработке эмоционально окрашенной информации [12].

На модели ряда неврологических заболеваний показано, что наличие аффективных расстройств приводит к более выраженному ухудшению качества жизни (по сравнению с пациентами с той же неврологической патологией, но без депрессии). Так, установлено, что коморбидная депрессия при болезни Паркинсона приводит к значительному снижению качества жизни по всем доменам опросника PDQ-29. Причем именно депрессия наиболее отчетливо выступает в качестве предиктора снижения качества жизни по сравнению с другими факторами – возрастом, тяжестью моторных симптомов и выраженностью когнитивных нарушений [13]. При эпилепсии депрессия выступает предиктором снижения качества жизни более значимым, чем локализация эпилептического очага в головном мозге или частота припадков [12, 14].

Установлено, что наличие коморбидной депрессии приводит к более тяжелому течению основного заболевания, оказывая влияние на выраженность основных симптомов, повышая вероятность осложнений и неблагоприятного исхода неврологических расстройств. Это связано как с симптоматикой самой депрессии (например, с общим снижением мотивации и приверженности лечению вследствие выраженности апатии), так и с не до конца выясненными нейробиологическими механизмами, приводящими к тому, что при коморбидной депрессии большинство неврологических заболеваний протекают тяжелее, чем без нее [5]. Справедливость данной закономерности подтверждена практически для всех основных неврологических заболеваний – паркинсонизма, инсульта, эпилепсии,

деменции, рассеянного склероза, хронических болевых синдромов. Само по себе наличие депрессии, по некоторым данным, выступает в качестве предиктора менее благоприятного течения болезни Паркинсона, в первую очередь ускоренного когнитивного снижения [15]. Также показано, что при инсульте депрессия является независимым фактором риска нарушений мозгового кровообращения, в том числе и повторного [16]. По данным Ohira и соавт., при наличии депрессии (объективизированной по шкале Цунга) вероятность развития очередного инсульта любого генеза повышается в 1,9 раза, а ишемического – в 2,7 раза [17]. Наличие постинсультной депрессии приводит к значительному уменьшению продолжительности жизни, в частности, по данным масштабного исследования Morris и соавт. [18], при депрессии после эпизода нарушения мозгового кровообращения вероятность умереть в течение последующих 10 лет увеличивается в 3,4 раза. Наиболее частыми непосредственными причинами смерти больных постинсультной депрессией называют повторные ОНМК и суицид [16, 19]. В свою очередь, коморбидная депрессия при эпилепсии приводит к повышению вероятности развития побочных эффектов противоэпилептических препаратов, более частым визитам к врачам и росту затрат на лечение [20]. Как при деменции альцгеймеровского типа, так и при сосудистой деменции наличие коморбидной депрессии повышает риск смерти. Например, при болезни Альцгеймера – в 1,88 раза (95% доверительный интервал – 1,12–3,18%) [21]. При рассеянном склерозе в случаях коморбидной депрессии оказываются более выраженными когнитивные нарушения, а само заболевание прогрессирует быстрее [22]. В случаях бокового амиотрофического склероза (БАС) депрессия снижает приверженность больных терапии и способствует нарушению тера-

певтического альянса с врачами, что способствует более агрессивному течению заболевания [23].

Отдельного обсуждения заслуживает соотношение депрессии и хронических болевых синдромов (боль в спине, головная боль напряжения, мигрень). Согласно современным данным, аффективные и болевые расстройства часто сосуществуют (табл. 1), а в их патогенезе задействованы общие процессы (нарушение нейропластичности, дефицит экспрессии трофических факторов в ЦНС, нейровоспаление, снижение ветвления нейронов) [24]. Депрессия и болевой синдром оказывают взаимное негативное влияние друг на друга, образуя патологический «порочный круг». Так, наличие болей в клинической картине депрессии приводит к трудностям диагностики и позднему началу адекватной антидепрессивной терапии, в то время как депрессия в значительной степени усугубляет течение болевых расстройств и приводит к ослаблению ответа на терапию, нарушению функционирования в повседневной жизни, большему риску инвалидизации и меньшей приверженности реабилитационным мероприятиям [25, 26].

Переходя к вопросам клиники и диагностики депрессий при некоторых формах неврологической патологии, отметим следующее. Несмотря на то что в большинстве исследований для диагностики депрессий у неврологических больных используются те же диагностические методики, включая формализованные шкалы/опросники, что и в других областях медицины, а также в психиатрической практике, депрессивные состояния при неврологической патологии обнаруживают некоторые значимые клинические особенности [5]. Потому большой интерес как в научном плане, так и для рутинной диагностической работы представляют данные о психопатологии и клинике депрессий, сопровождающих различные неврологические забо-

левания, прежде всего, наиболее распространенные и/или инвалидизирующие, например инсульт, болезнь Паркинсона, хорею Гентингтона и пр. В рамках настоящей публикации остановимся на наиболее значимых в клиническом отношении вариантах сочетания неврологической патологии и депрессии. При этом необходимо подчеркнуть тот факт, что независимо от нозологической принадлежности неврологического страдания в неврологии сохраняет значимость клиническая дифференциация депрессий, актуальная и для других областей соматической медицины. Имеется в виду выделение, наряду с органическими, нозогенных и эндоформных аффективных расстройств [8].

Нозогенные депрессии при неврологической патологии представляют собой реактивные состояния, обусловленные психотравмирующим (нозогенным) воздействием информации, которую несет в себе установленный

Таблица. Распространенность депрессий при основных неврологических заболеваниях

Заболевание	Распространенность депрессий	Источник
Болезнь Альцгеймера	12,7%	Chi S. et al., 2015 [52]; Колыхалов И. В., 2015 [53]
Сосудистая деменция	20%	Krishna P. et al., 2010 [54]
Инсульт	30%	Paolucci S., 2008 [55]
Эпилепсия	23%	Garcia C., 2012 [20]
Болезнь Паркинсона	17%	Reijnders J. et al., 2008 [31]
Болезнь Гентингтона	30%	Slaughter J. et al., 2001 [34]
Болезнь Вильсона – Коновалова	30–60%	Carta M. et al., 2012 [56]
Опухоли мозга	15–20%	Boele F. et al., 2015 [57]
Рассеянный склероз	20%	Siebert R. and Abernathy D., 2005 [33]
Черепно-мозговая травма	25%	Fann J. et al., 2009 [58]
Боковой амиотрофический склероз	9–11%	Kurt A. et al., 2007 [36]
Мигрень	8,6–47,9%	Antonaci F. et al., 2015 [59]
Головная боль напряжения	42%	Song T. et al., 2016 [60]
Боль в спине	36%	Sullivan M. et al., 1992 [61]

диагноз, проявлениями заболевания (например, тяжелыми субъективно тягостными симптомами неврологической патологии, плохо поддающимися контролю), а также получаемыми больным сведениями о прогнозе и исходе заболевания (например, о высокой частоте утраты трудоспособности и инвалидизации, значительном риске летального исхода и т. п.). Клиническую картину нозогенной депрессии определяют симптомы тревожно-ипохондрического ряда: подавленность, пессимистическое восприятие болезни, гипертрофированная оценка ее последствий, опасения повторных приступов заболевания, страх смерти или неминуемой инвалидизации. Поведение пациентов обусловлено обостренным самонаблюдением и регистрацией малейших изменений самочувствия в сочетании с предъявлением массы жалоб, нередко не имеющих достаточно соматического обоснования (соматизированные, функциональные). Значительное место среди других составляющих депрессивного расстройства занимают конверсионные («ком в горле» и тремор, онемение конечностей в форме «перчаток» и «носков») и неврастенические симптомокомплексы (повышенная истощаемость, снижение активности, жалобы на слабость, сочетающиеся с повышенной раздражительностью, плаксивостью).

Органические депрессии, напротив, обусловлены, прежде всего, непосредственным биологическим воздействием неврологического заболевания – органическим поражением и/или нарушением функции головного мозга вследствие патологического процесса в ЦНС. Интенсивность аффективных расстройств (тревожно-дисфорический аффект, апатия, плаксивость) при этом коррелирует с тяжестью неврологического расстройства. Среди основных психопатологических признаков важное место отводится астеническим симптомокомплексам, общей слабости, непереносимости физических нагрузок, а также выраженной сонливости в дневное время с явлениями ранней бессонницы. Другая составляющая таких депрессий – когнитивные расстройства, нередко амплифицирующие/дублирующие проявления неврологического заболевания по типу общих симптомов [27]: снижение памяти на события прошлого, ограничение способности к осмыслению происходящего вокруг, сложности запоминания новой информации, нарушение концентрации внимания.

Эндоформные (эндогенноморфные) депрессии по клиническим признакам (тоска, тревога, нарушение сна и аппетита, моторная и идеаторная заторможенность, идеи безнадежности и вины) сопоставимы с картиной циркулярной меланхолии (витальной эндогенной депрессии). Выраженность аффективных расстройств, как правило, подчинена суточному ритму. Пик плохого самочувствия регистрируется утром, к вечеру возможно значительное ослабление симптоматики. Однако в отличие от депрессий при эндогенной психической патологии (РДР, БАР, шизофрения) такие аффективные состояния манифестируют впервые в связи с дебютом неврологического заболевания.

Необходимо оговориться, что указанные механизмы формирования депрессий могут сосуществовать, сочетаясь в различных комбинациях, давая картину атипичных и смешанных аффективных симптомокомплексов.

Постинсультные депрессии

Нозогенные аффективные нарушения в постинсультном периоде, как правило, непродолжительны, а содержательный комплекс депрессии полностью обусловлен ситуацией острой мозговой катастрофы [28, 29] и имеет анксиозную и ипохондрическую симптоматику (тревожное ожидание повторного ОНМК, страх упасть на улице, оказаться без помощи окружающих).

Особого обсуждения заслуживают органические депрессии после инсульта, также обозначаемые как сосудистые [30]. Их клинические проявления характеризуются выраженной атипией – на первый план в клинической картине выступают ангедония, апатия, повышенная утомляемость, истощаемость при интеллектуальной и физической нагрузке, а также многочисленные соматические/соматизированные симптомы (головная боль напряжения, боли другой локализации, головокружения, шум в ушах). Для диагностики сосудистой депрессии обязательным является наличие когнитивных нарушений, в первую очередь по лобному типу – недостаточность планирования и контроля. Согласно современным данным, такие депрессии чаще формируются при поражении левой лобной доли, а также подкорковых ядер левого полушария, которые задействованы в формировании положительного подкрепления [30].

Депрессии при болезни Паркинсона

Депрессивные состояния, формирующиеся при болезни Паркинсона, согласно доступным данным [31], отличаются значительной атипией. Собственно аффективные феномены (гипотимия, тоска, идеи вины и безнадежности) обычно мало выражены, а депрессия реализуется, как правило, в сфере соматопсихики и в виде когнитивных нарушений. В связи с этим отмечаются значительные трудности диагностики таких депрессий – многие их проявления дублируют и амплифицируют симптомы болезни Паркинсона (общие симптомы [27]) – речь идет о моторной и когнитивной заторможенности, когнитивных нарушениях, расстройствах сна и аппетита. Наиболее часто депрессии отмечаются при болезни Паркинсона в дебюте заболевания (нозогенные), а также на отдаленных этапах (органические), что позволяет говорить о так называемом двухфазном распределении депрессий на протяжении заболевания [13, 32].

Депрессии при рассеянном склерозе

При обсуждении клинических особенностей депрессий при рассеянном склерозе традиционно указывают, что их манифестация мало связана с динамикой демиелинизирующего процесса, а сами депрессии имеют характеристики, сходные с эндогенными/эндоформными депрессиями (суточный ритм, идеи вины, выраженная ажитация) [8].

Особого внимания заслуживает повышенный суицидальный риск у больных рассеянным склерозом, превышающий таковой в общей популяции в 7,5 раза [33]. Особенно подвержены суициду молодые пациенты мужского пола. Повышенный суицидальный риск у больных с рассеянным склерозом предположительно связан со свойственной таким больным импульсивностью.

Депрессии при хорее Гентингтона

При данном заболевании депрессивные проявления зачастую амальгамированы с характерологическими

изменениями, нарастающими по мере прогрессирования неврологической патологии [34]. На инициальном этапе заболевания типичны тоскливо-дисфорические нозогенные депрессии в ответ на факт диагностики заболевания, в то время как для поздних этапов болезни депрессии нехарактерны в связи с нарастанием безразличия и эйфории, обусловленной прогрессированием неврологического дефицита. При депрессиях, коморбидных с болезнью Гентингтона, в значительной степени повышен суицидальный риск (в 4–6 раз), что связано как с влиянием депрессии, так и с импульсивностью, свойственной больным с данным неврологическим страданием [11].

Депрессии при боковом амиотрофическом склерозе

Данные о клинических особенностях депрессивных расстройств при БАС ограничены. В отечественной литературе имеются указания на то, что такие депрессии являются преимущественно нетяжелыми (нозогенные), не имеют тенденции к эндогенизации и характеризуются преобладанием тревожных симптомов [23]. Депрессии отмечаются на разных этапах заболевания: они могут предшествовать появлению первых моторных симптомов, формироваться на диагностическом этапе, а также развиваться после достоверного установления диагноза [35]. На позднем этапе заболевания клиническая картина депрессии обычно усложняется за счет присоединения псевдобульбарных симптомов (насильственный смех и плач) [36].

ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИЙ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Необходимо подчеркнуть, что депрессии при неврологических заболеваниях, согласно современным данным, как правило, поддаются лечению, прежде всего, антидепрессантами. Так, авторами систематического обзора [37], посвященного терапии депрессий при неврологических заболеваниях (инсульт, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, эпилепсия), была показана значимо более высокая эффективность антидепрессантов² по сравнению с плацебо в 18 из 20 проанализированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Помимо редукции собственно аффективных симптомов, при терапии антидепрессантами отмечается улучшение качества жизни, функционального и когнитивного статуса больных.

Тем не менее выбор антидепрессанта для лечения депрессии при неврологическом заболевании представляется непростой задачей [38] в связи с вероятностью побочных эффектов, свойственных большинству классов этих препаратов. Так, ТЦА (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) в неврологической практике следует применять с осторожностью в связи с широким спектром побочных эффектов, как относительно неопасных (запоры, сухость во рту, нечеткость зрения и седация), так и потенциально жизнеугрожающих (кардиотоксичность, снижение порога судорожной готовности) [5]. Необходимо учитывать и холинолитическое действие препаратов этой

группы, которое может приводить к утяжелению когнитивных нарушений и провоцировать острые эпизоды спутанности сознания. В свою очередь, применение СИОЗС противопоказано при геморрагическом инсульте и кровоизлияниях в ткань головного мозга, а также при наличии такого риска в связи с тем, что препараты этой группы, обладая антиагрегантными свойствами, хоть и незначительно, но достоверно повышают риск внутримозгового и внутримозгового кровотечения [39].

В связи с указанными выше проблемами подбора эффективной и безопасной антидепрессивной терапии при неврологических заболеваниях особый интерес представляют препараты с альтернативными механизмами действия, минимизирующие вероятность перечисленных нежелательных явлений, но обладающие выраженным тимоаналептическим эффектом. Среди таких средств следует отметить препарат агомелатин (Вальдоксан®), представляющий собой антидепрессант с комбинированным механизмом действия, который стимулирует мелатониновые (MT1 и MT2) и блокирует серотониновые рецепторы (5-HT3C) [40].

Эффективность препарата в купировании депрессий непсихотического уровня была доказана в ряде исследований, в том числе и крупномасштабных (программы ОКТАВА, ХРОНОС, РИТМ, ДЖАЗ) [41–44].

Необходимо отметить, что агомелатин зарекомендовал себя в том числе при лечении депрессий, коморбидных с различными соматическими заболеваниями. Так, в 12-недельной наблюдательной программе ФОРУМ (204 наблюдения) была показана высокая эффективность и безопасность агомелатина у пациентов с неврологической, а также кардиологической, онкологической, пульмонологической и другой патологией [45]. В частности, продемонстрировано, что за время лечения у пациентов не отмечалось достоверного изменения основных биохимических показателей (АСТ, АЛТ и др.), сердечного ритма и индекса массы тела.

Целенаправленное изучение эффективности и безопасности агомелатина, обнаружившее их оптимальное соотношение, осуществлялось и непосредственно в неврологической практике [46] при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в российском мультицентровом исследовании КАМЕРТОН. В него было включено 1 398 пациентов с единичным эпизодом или рекуррентным депрессивным расстройством и, как правило, сопутствующей соматической и/или неврологической патологией (артериальная гипертензия – 44% больных, головная боль напряжения – 37,2%, заболевания желудочно-кишечного тракта – 29,9%, дисциркуляторная энцефалопатия – 28,58%). Вальдоксан, назначавшийся в течение 6 недель в дозах от 25 до 50 мг/сут, продемонстрировал высокую эффективность. Уровни тревоги и депрессии по шкале HADS достоверно снизились уже после 1-й недели терапии. К концу курса терапии 62,4% пациентов были оценены врачами по шкале CGI-S как «небольшие» или с «пограничными расстройствами». К концу терапии также достоверно снизилась (с 72 до 7,6%) доля пациентов, состояние которых оценивали как «болезнь средней тяжести» или «значительно болел». Эффективность и переносимость терапии Вальдоксаном, по оценкам как врачей, так и пациентов,

² Наиболее интенсивно изучались тимоаналептики из группы трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

практически в 90% случаев была «отличной» или «хорошей». Существенно, что 85,5% пациентов выразили желание продолжать лечение Вальдоксаном, что отражает высокую приверженность терапии. Нежелательные явления (НЯ) были отмечены у 8,1% от числа всех пациентов, включенных в исследование. При этом только 0,8% пациентов были из исследования в связи с НЯ. Среди закончивших исследование НЯ определены у 7,09% больных, они проходили самостоятельно и не требовали коррекции терапии.

Помимо психофармакотерапии, значимую роль в лечении депрессий, коморбидных с неврологической патологией играет психотерапия, в первую очередь когнитивно-бихевиоральная [47]. Особенно эффективна когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ) в случаях неглубоких нозогенных депрессий, при которых психотерапевтические методики позволяют эффективно бороться с дисфункциональными установками, формирующимися у больных (страх инвалидизации, катастрофизация информации о заболевании, ограничительное поведение с самоощажением и т. д.) [48]. Также показана высокая эффективность КБТ в корректировке субъективно тягостно воспринимаемых симптомов неврологического заболевания, таких как боли, утомляемость, нарушения сна и аппетита [49]. В связи с этим лечение нетяжелых депрессий при неврологических заболеваниях целесообразно проводить с использованием комбинации современного антидепрессанта с благоприятным профилем переносимости и психотерапии.

С учетом приведенных выше данных о частоте и значимости депрессии в неврологической практике, а также необходимости комбинированного лечения – психотерапии и рациональной психофармакотерапии очевидно, что речь идет о мультидисциплинарной проблеме, требующей полипрофессионального подхода при оказании медицинской помощи с участием как невролога, так и психиатра-психотерапевта. В качестве иллюстрации такого взаимодействия при лечении депрессии, ассоциированной с неврологической патологией, можно привести следующее клиническое наблюдение.

Пациентка 59 лет.

Наследственность отягощена по психической и кардиологической патологии – бабушка по линии отца умерла от инфаркта миокарда в возрасте 43 лет, отец на протяжении жизни был склонен к тревоге, слыл педантом, трижды переносил эпизоды подавленности длительностью до нескольких месяцев, во время которых был нетрудоспособен, лечился амбулаторно у психиатра. Скончался в возрасте 63 лет от инсульта.

Из анамнеза известно, что в течение всей жизни пациентка работала в одном учреждении бухгалтером, с 55 лет – пенсионер. Профессиональных вредностей не имела. Единственный брак с 25 лет. Две беременности и двое родов – в 27 и 29 лет, роды физиологические, без патологии.

На протяжении жизни пациентка отличалась повышенной тревожностью, во всем любила порядок и точность, на работе имела репутацию «идеального исполнителя», ценилась начальством. Загодя волновалась перед любым ответственным событием, чему сопутствовали трудности засы-

пания и выраженная тревога. Всю жизнь боялась как за свое здоровье, так и за здоровье родных – при малейших признаках недомогания настаивала на обращении к врачу, сама со всей точностью соблюдала любые врачебные рекомендации. Не курила, алкоголь практически не употребляла.

Больной себя считает с 40 лет, когда на плановом медицинском осмотре было выявлено повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст. и установлен диагноз гипертонической болезни 2-й степени, 2-й стадии высокого риска (с учетом отягощенной наследственности по сердечно-сосудистой патологии), рекомендован долговременный прием эналаприла. Была встревожена этим, немедленно согласилась на прием антигипертензивной терапии. Стойкой подавленности в связи с этим не отмечала, верила врачам, что состояние находится под контролем.

В течение последующих лет самочувствие было удовлетворительным, пациентка, не допуская пропусков, принимала кардиотропную терапию, вела «дневник гипертоника», адаптировалась к давлению 140/90 мм рт. ст.

Отчетливое ухудшение самочувствия произошло в возрасте 55 лет после психотравмирующей ситуации – не было вестей от внука подросткового возраста, который не вернулся домой вовремя и был недоступен по телефону. Тогда отметила выраженную тревогу, прокручивала в голове мысли о возможных происшествиях («сбила машина», «подвергся нападению на улице»), буквально не находила себе места, отмечала выраженный подъем давления до несвойственных значений (170/110 мм рт. ст.). Несмотря на быстрое разрешение ситуации, отметила, что давление остается высоким. Появилась несвойственная ранее выраженная головная боль давящего, жгучего характера с иррадиацией в шею, слабость, к которой вскоре присоединилась слабость в правой руке.

Немедленно предположила, что имеющаяся симптоматика является проявлением инсульта, была крайне встревожена, попросила родственников вызвать скорую помощь. Была экстренно госпитализирована в неврологическое отделение. К моменту поступления симптоматика спонтанно регрессировала. Диагноз инсульта был исключен на основании результатов МРТ, не показавших очаговой симптоматики. Диагностирована транзиторная ишемическая атака (ТИА).

После того, как был установлен диагноз ТИА, отметила, что тревога за состояние уменьшилась лишь незначительно. В то же время после выписки отчетливо снизилось настроение, появилась несвойственная ранее вялость, апатия. Не могла отделаться от мыслей по поводу отца, других родственников по восходящим линиям, опасалась разделить их участь – умереть от сосудистой катастрофы. Проводила много времени в Интернете, читая о методах лечения и профилактики соответствующих состояний.

По рекомендации врача поликлиники по месту жительства обратилась для дообследования и подбора терапии в отделение неврологии Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, в связи с описанными жалобами была проконсультирована психиатром.

При поступлении в клинику: в соматическом статусе – без патологии, в неврологическом статусе данных за очаговую неврологическую симптоматику не выявлено.

Клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови отклонений не выявили, уровень гомоцистеина в норме. Иммунологические исследования на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С отрицательны. Тиреотропный гормон в норме.

Электрокардиография (ЭКГ) отклонений не выявила.

Эхокардиография (ЭХО-КГ) выявила признаки гипертрофии миокарда левого желудочка: конечный систолический размер – 30 мм, конечный диастолический размер – 46,2 мм, фракция выброса – 58%, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) – 11 мм, экскурсия ЗСЛЖ – 8 мм, правый желудочек – 25 мм, не увеличен, функция клапанов не нарушена, насосная функция левого желудочка удовлетворительная.

Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: множественные очаги сосудистого генеза.

Консультация офтальмолога: без патологии.

Психический статус. Жалобы на подавленность, сниженное настроение, плаксивость, выраженную тревогу за свое здоровье. Сообщает, что два месяца назад впервые в жизни перенесла транзиторную ишемическую атаку и, несмотря на адекватно подобранную кардиотропную и сосудистую терапию и заверения врачей в том, что в настоящее время здоровью ничто не угрожает, находится в постоянном страхе развития повторных ТИА, а также инсульта. В течение дня охвачена тревожными мыслями о том, что сосудистое поражение головного мозга может прогрессировать, прислушивается к ощущениям в теле, боится, что из-за инсульта останется парализованной. Сообщает, что старается не выходить из дома без сопровождения из страха, что при возникновении инсульта окажется на улице без помощи родных.

Помимо этого, беспокоят выраженные нарушения сна в виде трудностей засыпания по 2–3 ч. В течение дня не досыпает. Состояние без отчетливой суточной динамики. Аппетит нерезко снижен, однако в весе за последние месяцы не теряла, ест без удовольствия, «заставляя себя», из страха, что недостаточным питанием может усугубить свое состояние. Сообщает, что хоть и справляется по-прежнему с домашними делами, стала меньше радоваться встречам с родственниками, испытывает не проходящее в течение дня чувство апатии и вялости, все делает через силу. Наличие чувства вины, суицидальных мыслей отрицает.

Психометрические данные указывают на депрессию средней степени тяжести: по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HAMD) – 17 баллов, показатель шкалы общего клинического впечатления CGI-S – 4 балла.

По Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) – 25 баллов, минимальный показатель когнитивной дисфункции.

Консультация психиатра: нозогенная депрессия с тревожно-фобической симптоматикой (инсулькофобия) – депрессивный эпизод средней тяжести без соматических симптомов (код по МКБ-10: F32.10).

Полнота счастья и в этом поцелуе



Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых

Возвращение к активной жизни¹

Вальдоксан®

Агомелатин

Регистрационный номер: ЛСР-000540/08. Состав*: Вальдоксан 25 мг: одна таблетка содержит агомелатина 25 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. Показание к применению*: Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых. Способ применения и дозы*: Внутрь. Рекомендуемая суточная доза – 25 мг однократно вечером. При отсутствии клинической динамики после двухнедельного лечения доза может быть увеличена до 50 мг однократно вечером. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов. Терапию не может быть начата у пациентов с уровнем трансаминаз более чем в 3 раза превышающим верхнюю границу нормы (см. «Противопоказания» и «Особые указания»). На протяжении лечения функция печени должна контролироваться периодически, приблизительно через 3 недели, приблизительно через 6 недель (окончание купирующего периода терапии), приблизительно через 12 недель и 24 недели (окончание поддерживающего периода терапии) после начала терапии, и в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией (см. «Особые указания»). Если активность трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, прием препарата следует прекратить (см. «Противопоказания» и «Особые указания»). При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале применения препарата. Терапия должна проводиться по крайней мере, в течение 6 месяцев. Противопоказания*: Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата. Печеночная недостаточность (например, цирроз или заболевание печени и/или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы) (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флуоксамин, ципрофлоксацин) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Детский возраст до 18 лет. Особые указания*: Сообщалось о случаях повышенной чувствительности к агомелатину у пациентов с факторами риска развития нарушенной функции печени, такими как ожирение/ избыточная масса тела/неалкогольный жировой гепатоз, диабет, употребление алкоголя в значительных количествах и/или прием препарата, способных вызвать нарушение функции печени. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов, и терапия не может быть начата, если уровень печеночных ферментов АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан® пациентам с исходно повышенной активностью трансаминаз (выше верхней границы нормы, но не более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы). Периодичность проведения функциональных печеночных проб: Функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов (см. «Способ применения и дозы»). При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови, следует провести повторное исследование в течение 48 часов. В процессе лечения: Лечение препаратом Вальдоксан® следует немедленно прекратить в случае появления симптомов и признаков возможного нарушения функции печени (таких как: темная моча, обесцвеченный стул, желтая кожа/глаза, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость), повышения уровня трансаминаз более чем в 3 раза, по сравнению с верхней границей нормы. После отмены терапии препаратом Вальдоксан® следует регулярно проводить функциональные печеночные пробы до нормализации уровня трансаминаз. Пациенты пожилого возраста: при назначении препарата пациентам пожилого возраста следует соблюдать осторожность. Пациенты с печеночной недостаточностью: следует соблюдать осторожность. Биполярные расстройства/мания/гипомания: Следует соблюдать осторожность. При появлении симптомов мании следует прекратить прием препарата Суицидальное поведение: В период лечения пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением. Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2: Следует соблюдать осторожность при одновременном применении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия*: Противопоказано: одновременное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2. Не рекомендовано: алкоголь. Беременность*: назначение не рекомендовано. Период кормления грудью*: если лечение агомелатином необходимо, грудное вскармливание следует прекратить. Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*: Следует помнить о том, что головокружение и сонливость – частые побочные эффекты агомелатина. Побочное действие*: Часто: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень, тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота. Повышение активности АЛТ и/или АСТ, потливость, боль в спине, утомляемость, тремор. Не часто: парестезии, синдром «болитая нога», шум в ушах, эритема, кожный зуд, крапивница, нечеткое зрение, ажитация и связанные с ними симптомы, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность, необычные кошмары, необычные сновидения. Редко: гепатит; повышение активности и/или трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы, печеночная недостаточность, желтуха, аризматогонная сыпь, отек лица и отек Квинке, мани/ гипомания, галлюцинации, увеличение массы тела, снижение массы тела. Неутраченные частоты: суицидальные мысли или суицидальное поведение. Передозировка*: Свойства*: Агомелатин – агонист меланхолинических рецепторов 1Т1 и 1Т2 и антагонист серотониновых 5-HT2C-рецепторов. Агомелатин представляет собой антидепрессант, активный на моделях десинхронизации циркадных ритмов, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса. Агомелатин усиливает высвобождение дофамина и норэдреналина, в особенности в области префронтальной коры головного мозга и не влияет на концентрацию венозного серотонина. Форма выпуска*: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. По 14 таблеток в блистер (ПБК/Ал). По 1, 2, 7 блистеров в инструкционной по медицинскому применению в пачку картонную. Полный текст инструкции по медицинскому применению см. в упаковке.

¹ Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. ¹ Мартиноти Г. и соавторы. Журнал «Клиническая психофармакология», 2012.

АО «Сервье», 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7, тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru

1 таблетка всегда вечером

ИМЕТЬСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Пациентке был поставлен диагноз: атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга (I67.2), гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени повышения артериального давления, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (I10).

Лечение пациентки включало когнитивно-поведенческую терапию и прием агомелатина 25 мг на ночь.

На фоне терапии в первую очередь отметила нормализацию ночного сна, а также некоторую редукцию тревоги. Была впечатлена улучшением самочувствия на фоне терапии и продолжила ее после выписки, принимая агомелатин в дозе 25 мг на долговременной основе, приходя раз в неделю на амбулаторную консультацию психотерапевта.

К началу третьей недели лечения отметила нормализацию настроения, редукцию апатии, восстановление аппетита, начала радоваться жизни. Оставалась повышено тревожна по отношению к своему здоровью, однако ограничительное поведение в виде отказов выходить в одиночестве на улицу также постепенно редуцировалось в течение месяца.

На второй месяц терапии диагностирована ремиссия депрессивного эпизода. При попытке постепенной отмены агомелатина отметила, что, несмотря на стабильность настроения и сохранение контакта с психотерапевтом, усиливается тревога, временами отмечаются трудности засыпания. В связи с этим был рекомендован длительный прием препарата (до 6 мес.) в прежней дозе – 25 мг на ночь.

Клинический разбор. На момент осмотра состояние пациентки определялось нозогенной депрессией с доминированием тревожно-фобической симптоматики в виде ипохондрических фобий (явления инсультофобии).

В пользу квалификации статуса как депрессивного говорит преобладание сниженного настроения, подавленности, апатии, чувство безрадостности и отсутствие удовольствия от ранее приятных событий, нарушение сна и аппетита.

Следует подчеркнуть, что тревожно-фобическая симптоматика, отмечаемая в данном наблюдении, осложняется присоединением нестойкого ограничительного поведения (агорафобии), находящегося в прямой зависимости от содержания страха пациентки (опасение повторного эпизода ишемии головного мозга в ситуации, исключающей немедленную помощь медицинского персонала).

С учетом наличия у кровных родственников (отец) аутохтонных аффективных эпизодов, состояние пациентки следует дифференцировать с эндогенной депрессивной фазой, спровоцированной соматическим заболеванием. Исключить эндогенную аффективную патологию позволяют позднее начало заболевания (первый и единственный эпизод в 55 лет), а также такие особенности клинической картины, как отсутствие типичного суточного ритма, витальной тоски, содержательного комплекса, типичного для эндогенных депрессий (идеи безнадежности, самообвинения, самоуничижения). В противовес этому содержательный комплекс обсуждаемой депрессии характерен для нозогенных состояний тревожно-ипохондрического спектра и включает страх повторения и прогрессирования заболевания, опасения по поводу возможной инвалидизации.

Необходимо отметить также личностные особенности пациентки, оказывающие патопластическое влияние на проявления депрессии. Доминирование на всем протяжении жизни таких качеств, как педантичность, склонность все загодя планировать, позволяет квалифицировать преморбид – ананкастный тип личности, а тревожность в отношении здоровья указывает на соматоперцептивную акцентуацию ипохондрического типа.

При подборе терапии для купирования депрессии необходимо учитывать наличие коморбидной соматической и неврологической патологии, что заставляет с большой осторожностью относиться к антидепрессантам первого поколения (ТЦА), учитывая их профиль безопасности. В то же время назначение препаратов, обозначенных в большинстве современных рекомендаций в качестве средств первой линии [50; 51] при лечении депрессии (СИОЗС), в качестве монотерапии в данной ситуации представляется не совсем оправданным в силу выраженной тревоги и инсомнии у пациентки, а также возможного риска повышенной кровоточивости.

Широкий спектр современных антидепрессантов, обладающих альтернативными механизмами действия, дал возможность подбора безопасной психофармакотерапии, позволившей одновременно осуществить эффективное лечение депрессии и устранить инсомнию без риска стимулировать тревогу и вызвать клинически значимые побочные эффекты.

Именно поэтому в данном наблюдении предпочтение было отдано современному мелатонинергическому антидепрессанту – агомелатину, обладающему доказанной эффективностью [40]. В результате использования агомелатина у пациентки была купирована нозогенная депрессия, однако попытки отмены препарата привели к обострению тревоги. В связи с этим препарат был рекомендован для долговременного использования в соответствии со стандартами поддерживающей терапии депрессии.

Также следует отметить роль когнитивно-поведенческой психотерапии в улучшении состояния пациентки. Как было отмечено ранее, КБТ является эффективным методом, позволяющим справиться с дисфункциональными когнитивными установками тревожно-ипохондрического содержания [4, 47], что было убедительно доказано в настоящем клиническом примере.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные литературные данные и приведенный клинический пример позволяют убедиться в том, что депрессии при неврологических заболеваниях встречаются с высокой частотой и являются значимой мультидисциплинарной проблемой, требующей совместной работы невролога и психиатра-психотерапевта. Своевременно начатая и адекватно проведенная антидепрессивная терапия в комбинации с психотерапией позволяет существенно улучшить качество жизни пациента и в ряде случаев положительно повлиять на течение и прогноз неврологического заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенская Т.Г. Депрессии в неврологической практике. *Трудный пациент*, 2003, 1(2): 26–30.
2. Дамулин И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2005, 10: 55–56.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М. 2007. 197 с.
4. Головачева В. А., Парфенов В. А. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении пациентов с мигренью. *Неврологический журнал*, 2015, 20(3): 37–43.
5. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. BMJ Online publication.
6. Kanner AM. Depression in Neurologic Disorders: Diagnosis and Management Edited by Kanner Andres M. Wiley-Blackwell, 2012. ISBN: 9781444330588.
7. Kessler RC and Evelyn J. Bromet. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*, 2013, 34: 119–138.
8. Смулевич А. Б. Лекции по психосоматике. М.: МИА, 2014. 352 с.
9. Pandya M, Altinay M, Malone DA, Anand A. Where in the Brain Is Depression? *Current psychiatry reports*, 2012, 14(6): 634–642.
10. Benoit M, Robert PH. Imaging correlates of apathy and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1–2): 58–60.
11. Thiruvady DR, Georgiou-Karistianis N, Egan GF, Ray S, Sriharan A, Farrow M, et al. Functional connectivity of the prefrontal cortex in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(2): 127–133.
12. Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci*, 2008, 10(1): 39–45.
13. Frisina P, Borod J, Foldi N, Tenenbaum H. Depression in Parkinson's disease: Health risks, etiology, and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(1): 81–91.
14. Калинин В.В., Железнова Е.В., Земляная А.А. и др. Депрессии при эпилепсии: распространенность, факторы риска, симптоматика и терапия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, 2017, 9(3): 47–53.
15. Stefanova E, Potrebic A, Ziropadja L. Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2006, 25, 248(1–2): 131–7.
16. Williams L. Depression and stroke: cause or consequence? *Semin Neurol*, 2005, 25(4): 396–409.
17. Ohira T, Iso H, Satoh S, et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke*, 2001, 32: 903–908.
18. Morris P, Robinson R, Andrzejewski P, Samules J, Price T. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry*, 1993, 150: 124–129.
19. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2012, 4: 84–88.
20. Garcia C. Depression in Temporal Lobe Epilepsy: A Review of Prevalence, Clinical Features, and Management Considerations. *Epilepsy Res Treat*, 2012, 2012: 809843.
21. Lara E et al. Exploring the excess mortality due to depressive symptoms in a community-based sample: The role of Alzheimer's Disease. *J Affect Disord*, 2016, 15(202): 163–70.
22. Jongen P, Horst A, Brands A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med*, 2012, 103(2): 73–96.
23. Левицкий Г.Н., Левицкий А.С., Гилод В.М. Психические нарушения у больных боковым амиотрофическим склерозом и членов их семей и их медико-социальные последствия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(2): 57–60.
24. Sheng J, Liu S, Wang Y. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plasticity*, 2017: 9724371.
25. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Дисфункциональный механизм хронической боли. *Российский журнал боли*, 2014, 1(42): 23–24.
26. Bair M, Robinson R, Katon W. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*, 2003, 163(20): 2433–45.
27. Pincus T et al. Criterion contamination of depression scales in patients with rheumatoid arthritis: the need for interpretation of patient questionnaires (as all clinical measures) in the context of all information about the patient. *Rheum Dis Clin North Am*, 2009, 35(4): 861–4.
28. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Боголепова А.Н. и др. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Приложение «Инсульт»*, 2001, 3: 28–31.
29. Савина М.А. Клиника постинсультных депрессий. *Психические расстройства в общей медицине*, 2006, 2: 31–35
30. Захаров В.В. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*, 2014, 3(31): 4–11.
31. Reijnders J. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, 23(2): 183–9.
32. Яхно Н.Н., Нодель М.Р. Особенности депрессии при болезни Паркинсона. *Доктор.ру*, 2013, 5(83): 50–54.
33. Siegert R and Abernathy D. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(4): 469–475.
34. Slaughter J et al. Depression and Huntington's disease: prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment. *CNS Spectr*, 2001 Apr, 6(4): 306–26.
35. Roos E, Mariosa D, Ingre C, et al. Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 2016, 86(24): 2271–2277.
36. Kurt A et al. Depression and Anxiety in Individuals with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *CNS Drugs*, 2007, 21(4): 279–291.
37. Price A et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 914–923.
38. Вознесенская Т.Г. Лечение депрессии при неврологических заболеваниях. *Фарматека*, 2000, 1: 4–13.
39. Hakem D, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain haemorrhage. *Neurology*, 2012, 79(18): 1862–5.
40. Волель Б.А. Вальдоксан (агомелатин): инновационный механизм действия. *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*, 2008, 3: 35–39.
41. Аведисова А.С., Захарова К.В., Марачев М.П. Результаты обсервационной программы ДЖАЗ: ремиссия, предикторы ее формирования и переносимость Вальдоксана (агомелатина) у пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства. *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*, 2014, 4: 4–9.
42. Иванов С.В. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования «ХРОНОС»). *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*, 2009, 6: 14–17.
43. Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Бескова Д.А. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (Вальдоксан): результаты наблюдательного многоцентрового исследования «РИТМ». *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*, 2010, 4: 4–11.
44. Волель Б. А. Безопасность и эффективность применения Вальдоксана для лечения тревожно-депрессивных расстройств в клинической практике (по результатам протокола ОКТАВА). *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*, 2015, 2: 9–14.
45. Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Бражников А.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения Вальдоксана (агомелатина) при лечении депрессий в междисциплинарных отделениях общемедицинской сети (наблюдательная программа ФОРУМ). *Психические расстройства в общей медицине*. 2014, 2: 24–40
46. Яхно Н.Н., Вознесенская Т.Г. Эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике (результаты российского мультицентрового исследования «Камертон»). *Неврологический журнал*, 2012, 17(1): 43–49.
47. Berardelli I, Pasquini M, Roselli V. Cognitive Behavioral Therapy in Movement Disorders: A Review. *Mov Disord Clin Pract*, 2015, 2: 107–115.
48. Edelman S, Blashki G. Managing anxious patients: cognitive behaviour therapy in general practice. *Aust Fam Physician*, 2007, 36(4): 212–20.
49. Головачева В.А., Парфенов В.А. Депрессия в неврологической практике: распространенность, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии. *Медицинский совет*, 2015, 5: 55–61.
50. American Psychiatric Association. Major depressive disorder: practice guideline. APA guidelines, 2010.
51. National Institute for health and care excellence. Depression in adults: recognition and management, NICE guideline (CG91), 2016.
52. Chi S et al. The prevalence of depression in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*, 2015, 12(2): 189–98.
53. Колыхалов И.В. Поведенческие и психопатологические симптомы при болезни Альцгеймера: эпидемиологические, психопатологические и нейробиологические аспекты. *Психиатрия*, 2015, 3: 85–94.
54. Krishna P et al. The complex relationship between depression and dementia. *Ann Indian Acad Neurol*, 2010, 13(Suppl2): 69–73.
55. Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(1): 145–154.
56. Carta M et al. Quality of Life and Psychiatric Symptoms in Wilson's Disease: the Relevance of Bipolar Disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2012, 8: 102–109.
57. Boele F. Psychiatric symptoms in glioma patients: from diagnosis to management. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 1413–1420.
58. Fann J et al. Treatment for Depression after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *J Neurotrauma*, 2009, 26(12): 2383–2402.
59. Antonaci F. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain*, 2011, 12(2): 115–125.
60. Song T et al. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165316.
61. Sullivan M et al. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain*, 1992, 50(1): 5–13.