

*Н. В. Карабань, А. В. Гудзенко*  
Институт геронтологии АМН Украины (г. Киев)

## БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА И ДЕПРЕССИЯ

Депрессию относят к одному из самых типичных клинических проявлений болезни Паркинсона (БП). Депрессивные расстройства возникают у 40—90 % больных, а изменения настроения выявляются приблизительно в 40—50 % случаев [14].

Считают, что выраженность депрессивных расстройств коррелирует со степенью тяжести БП, но связь эта не во всех случаях однозначна [4]. Это, безусловно, связано с различными подходами к дифференциальной диагностике БП и синдрома паркинсонизма, а также к оценке типа депрессивных расстройств — большая депрессия, частичный депрессивный синдром, дистимия и т. д. Трудности нозологической диагностики заключаются еще и в том, что отдельные вегетативные и соматические симптомы в равной мере часто оказываются составной частью клинической картины как БП, так и депрессивного синдрома. С другой стороны, очевидна определенная самостоятельность депрессивных расстройств при БП, поскольку у многих больных депрессия обычно возникает в самом начале болезни или в доклинический период, предшествуя появлению симптомов двигательных нарушений, и проявляется в дисфории и грусти, гипертрофированном чувстве собственной вины перед близкими людьми [1, 8]. Одной из вероятных причин частого сочетания этих симптомов является определенное сходство биохимических нарушений в головном мозге при БП и депрессии, ввиду чего депрессия при БП может иметь как эндогенный, так и реактивный компоненты [2—4, 21]. Поиск патогенетических закономерностей формирования депрессивных состояний ввиду сложности их клинического проявления всегда был и будет сопряжен с большими трудностями. На сегодняшний день, несмотря на большой объем накопленных экспериментальных и клинических данных, базисные механизмы депрессии по-прежнему не ясны [2, 11, 25]. Значительную эволюцию претерпели за последние годы представления о патохимии различных депрессивных состояний — от идеи связи той или иной формы аффективного расстройства с изменениями активности одной из нейромедиаторных систем до понимания генеза депрессивных состояний как результата нарушения взаимодействия этих систем [2, 5, 10, 11].

Важно отметить, что моторная заторможенность и вялость, низкий уровень инициативы у больных с большой депрессией меланхолического типа могут быть клиническим отражением снижения активности нигростриатной дофаминергической системы [4, 5, 25]. У таких больных выявлено снижение уровня метаболитов дофамина, но не норадреналина или серотонина в спинномозговой жидкости по сравнению с больными немеланхолической депрессией. Подавляющее большинство исследований посвящено все-таки норадренергической и серотонинергической системам мозга [17, 22], в том числе в аспекте их

взаимодействия [16], но в целом, роль дофаминергической системы в патогенезе депрессивных состояний изучена сравнительно слабо [1, 9].

В обзорной работе J. Soares a. J. Mann [22] проанализированы результаты КТ-исследований мозга при уни- и биполярных депрессиях. Установлено, что базальные ганглии являются «критической» областью мозга для развития депрессии и, соответственно, для построения ее нейроанатомической модели. Такое заключение подтверждается клиническими данными об увеличении частоты развития депрессивной симптоматики у пациентов с повреждением базальных ганглиев и последующим развитием в них нарушений метаболизма различной этиологии — при кальцификации [18], сосудистой патологии мозга [23], его травматических повреждениях [13], паркинсонизме [10].

Накопленные в последние десятилетия данные позволили выделить из общей группы депрессивных расстройств дофаминдефицитную (дофаминзависимую) депрессию [3, 20, 9].

Ключевым моментом лечения хронических депрессивных расстройств, и в частности депрессии при БП, является психофармакотерапия, которая должна сочетаться с основными классами противопаркинсонических препаратов, составляющих фундамент для комплексной патогенетической терапии заболевания. Депрессия, часто сопутствующая основным клиническим симптомам, характерным для болезни Паркинсона, требует длительного использования антидепрессантов, обладающих достаточной эффективностью и психофармакологической активностью в отношении симптомов-мишеней при минимальных побочных эффектах. В этой связи наиболее благоприятным профилем антидепрессивной активности и побочных эффектов обладает препарат тианептин (коаксил).

Безопасность и хорошая переносимость тианептина подтверждается результатами двойных слепых исследований в сравнении с другими антидепрессантами при лечении пациентов и на здоровых добровольцах. Являясь большим антидепрессантом, тианептин обладает крайне малым количеством побочных эффектов [6, 7].

Тианептин (коаксил) — трициклический антидепрессант сложной химической структуры (дибензотиазепиндиоксид), который в отличие от других антисеротонинергических препаратов, облегчает обратный захват серотонина пресинаптической мембраной и практически не оказывает влияния на норадренергическую и серотонинергическую системы. Тианептин предотвращает нежелательные последствия стрессового воздействия и улучшает поведенческую адаптацию к стрессу как в эксперименте на животных, так и в клинике [27]. Эффект лечения тианептином проявляется в отношении аффективного и когнитивного уровня восприятия пациентов

при воздействии стимулов окружающей среды и способности адекватно на них реагировать. Тианептин способствует поддержанию и улучшению функции гиппокампа, необходимой для течения процессов, связанных с памятью и поведенческой адаптацией к изменениям окружающей среды [24, 26]. Лечебное действие препарата при хронических депрессиях связано с его психофармакологическим профилем. Тианептин обладает не только антидепрессивным, но и анксиолитическим эффектом. Лечение тианептином демонстрирует очень высокий процент успеха при невротических и реактивных депрессиях, в том числе и в случаях, не поддающихся лечению другими антидепрессантами [2]. Показано, что к концу года лечения тианептином восемь больных из 10-ти были оценены экспертами по шкале CGI как выздоровевшие.

Следует полагать, что раннее распознавание депрессии у больных БП, позволяющее предотвратить ее взаимную индукцию основными симптомами заболевания, может являться главной тактической основой патогенетического влияния современных антидепрессантов [26, 27].

Цель настоящей работы — определить степень выраженности депрессивных расстройств у больных БП, их связь со стадийностью процесса, а также оценить эффективность курсового лечения тианептином (коаксиллом) на фоне базисной противопаркинсонической терапии. Одной из задач исследования было установить влияние коаксила на психическую сферу, выраженность двигательных нарушений и дневную активность у больных БП.

Было обследовано 96 больных БП в возрасте 44—72 года (средний возраст  $58,0 \pm 1,2$  лет) со стадией заболевания 1,5—3,0 (в среднем  $2,2 \pm 0,1$ ) по Hoehn а. Yahr при длительности БП  $6,6 \pm 1,8$  лет. Диагноз БП устанавливался согласно критериям «включения-исключения» в соответствии с данными UKPDS Bank Criteria [15]. Курсовое лечение препаратом Коаксил проведено у 15 больных БП, которые находились на ранних этапах базисной патогенетической терапии: долеводопном — 3 пациента, леводопном — 12, при этом средняя суточная доза леводопы в составе комбинированных препаратов (наком или мадопар) составляла  $326,6 \pm 26,7$  мг. Больных обследовали открытым методом до начала терапии и через 4 недели после окончания курса лечения. Базисная терапия оставалась неизменной в течение 1 месяца до начала исследования и на протяжении всего курса приема коаксила.

Количественная оценка двигательных нарушений у больных проводилась с помощью унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона — UPDRS [12]. Суммарные баллы I-го (мышление, поведение, настроение), II-го (активность в повседневной жизни), III-го (двигательная активность в периоде «включения») разделов шкалы вычисляли на основании 4-балльной градации каждого из симптомов.

Оценка психического статуса и эффективности лечения коаксиллом проводилась с помощью шкал депрессии Бека, MADRS, шкалы тревожности Спилбергера, а также шкалы общего клинического впечатления (Clinical global impression — CGI).

Психическое состояние больных исследовали согласно критериям DSM-IV, а выраженность депрессии оценивали по шкале MADRS при показателях не менее 25 баллов и по шкале депрессии Бека — не менее 15 баллов. Уровень тревожности по шкале Спилбергера более 45 баллов считали показателем наличия депрессивного синдрома.

В результате проведенных исследований установлено, что у больных БП определяется три степени выраженности депрессивных расстройств.

1) *Легкая* степень депрессивных расстройств характеризовалась повышением только личностной тревожности (ЛТ) или сочетанием повышения реактивной тревожности (РТ) с преморбидными особенностями личности пациента. Эта степень выраженности депрессивных расстройств выявлена у 25 % больных.

2) *Умеренная* степень депрессивных нарушений наблюдалась у 40 % пациентов и соответствовала повышению обеих форм тревожности (РТ и ЛТ) или сочетанию повышения РТ с более выраженным снижением самооценки.

3) При *выраженной* степени депрессивных расстройств наблюдалось сочетание повышения ЛТ или повышения обеих форм тревожности (ЛТ и РТ) с выраженным снижением самооценки. Выраженные депрессивные расстройства выявлялись у 34 % обследованных больных БП.

Не было выявлено достоверной зависимости между степенью выраженности депрессивных расстройств и стадией БП. Это, вероятно, может косвенно свидетельствовать об определенной самостоятельности депрессивного синдрома при БП, что необходимо учитывать во всех случаях и при подборе адекватной фармакотерапии для этой категории больных. Достоверная зависимость между выраженностью депрессивных расстройств и стадией течения болезни обнаруживалась только у больных с выраженными проявлениями паркинсонизма, соответствующими 3,0—4,0 стадии. По-видимому, это объясняется длительностью болезни в этой подгруппе около 8—12 лет, когда значительно снижаются проявления отрицательной психоэмоциональной реакции больных на факт наличия БП, а мотивационные аспекты поведения концентрируются вокруг приема лекарств и ситуационных обстоятельств, обеспечивающих качество жизни и уровень самообслуживания больного. Обнаружена зависимость степени выраженности депрессивных расстройств от продолжительности заболевания. Так, относительно чаще выраженные депрессивные расстройства у больных БП наблюдались в первые три года болезни (54,5 %), и значительно уменьшились с увеличением длительности заболевания, что может быть связано с некоторой адаптацией пациентов к дефектам моторики и личностной переоценкой факта наличия болезни, что в дальнейшем формирует доминанту мотивационных аспектов, определяющих повышенное внимание больного к медикаментозной терапии.

В процессе лечения тианептином (коаксиллом) обнаружено достоверное улучшение общего состояния пациентов по данным клинических шкал (рис. 1).

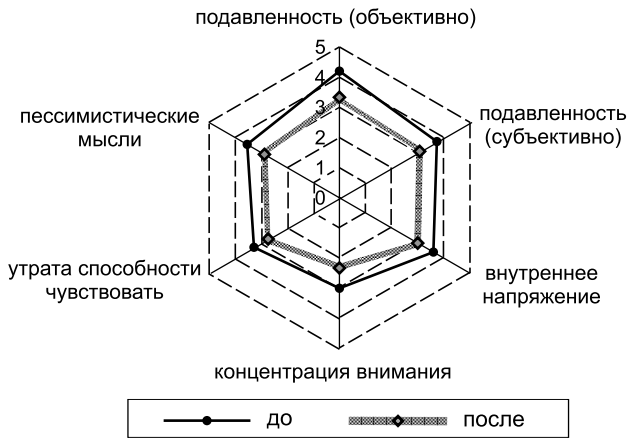


Рис. 1. Влияние коаксила на отдельные проявления депрессивного состояния у больных БП по данным оценочной шкалы MADRS, баллы

Отмечается уменьшение выраженности клинических симптомов БП, определяемых с помощью шкалы UPDRS. Достоверно снижался общий суммарный балл с  $65,33 \pm 6,16$  до  $61,47 \pm 6,0$  ( $p < 0,01$ ), показатели первого раздела шкалы, отражающие мышление, поведение, настроение, а также второго раздела, соответствующие балльной оценке дневной активности, что выражалось в улучшении дзезы, осанки, темпа ходьбы, в уменьшении брадикинезии и соответствовало  $17,8 \pm 1,49$  и  $16,67 \pm 2,10$  до и после лечения.

Одним из важных критериев определения эффективности лечения являлось клинически оцениваемое изменение клинического состояния пациентов (CGI). Все пациенты отмечали значительное улучшение фона настроения, мотивации к повседневной активности, что отразилось в положительном сдвиге показателей CGI на  $8,0 \pm 3,03 \%$  ( $p < 0,01$ ).

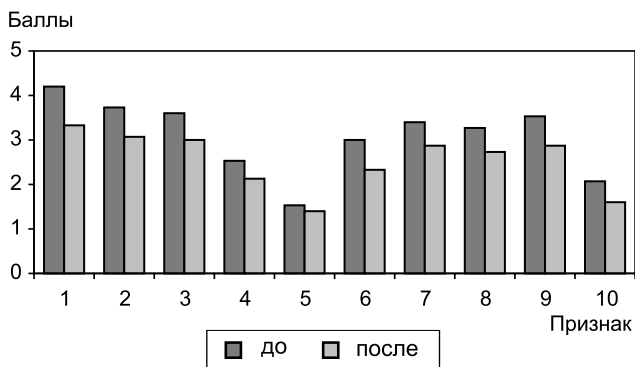


Рис. 2. Выраженность депрессии до и после курсового приема коаксила у больных БП по данным оценочной шкалы MADRS, в баллах ( $M \pm m$ )

Условные обозначения:

1 — объективные признаки подавленности; 2 — субъективные признаки подавленности; 3 — внутреннее напряжение; 4 — ухудшение сна; 5 — нарушение аппетита; 6 — нарушение концентрации внимания; 7 — нарушение интенции в деятельности; 8 — утрата способности чувствовать; 9 — пессимистические мысли; 10 — суицидальные мысли

После курсового лечения коаксиллом у больных отмечалось заметное улучшение психоэмоционального состояния (рис. 3).

Уменьшилась степень депрессии, средние баллы по шкале MADRS до и после лечения составили  $31,2 \pm 1,8$  и  $25,0 \pm 1,8$ , а по шкале Бека  $30,27 \pm 2,9$  и  $23,67 \pm 2,36$ . Отмечено также уменьшение тревожности, в основном, РТ со сдвигом этого показателя под влиянием лечения на  $8,54 \pm 1,81$  ( $p < 0,001$ ).

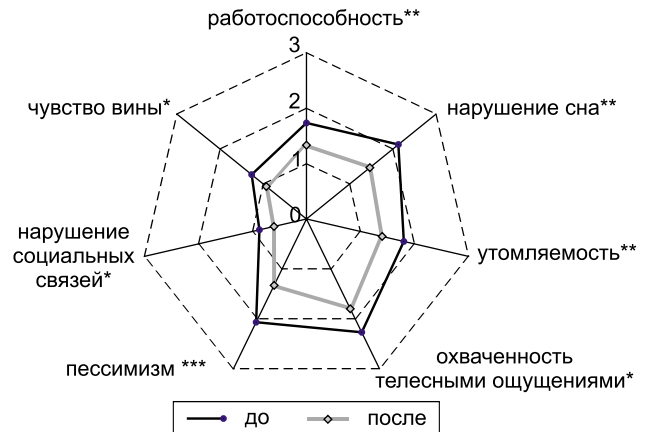


Рис. 3. Влияние коаксила на отдельные проявления депрессивного состояния у больных БП по данным оценочной шкалы Бека, в баллах

Таким образом, показатели эффективности тиа-нептина (коаксила), полученные в настоящем исследовании, хорошо согласуются с данными других авторов (5—7, 19, 24), оценивающих положительное действие препарата у больных депрессией при различных видах неврологических нозологий.

Тианептин оказался наиболее эффективным при депрессии с высоким удельным весом в ее структуре астенических расстройств. У больных значительно снижались проявления внутреннего напряжения, субъективные и объективные признаки подавленности, пессимизма, улучшалась концентрация внимания, появлялась инициатива у активной деятельности. К особенностям клинического действия препарата относится его своеобразный психостимулирующий эффект в виде повышения работоспособности, снижения утомляемости, улучшения сна, активации витального тонуса с чувством бодрости и приливом энергии, не сопровождающимися симптомами тревоги и возбуждения. Хорошая переносимость препарата делает возможным длительное его применение на фоне комплексной патогенетической терапии БП на всех стадиях клинического течения заболевания.

Список литературы

1. Арушанян Э. Б. Дофаминергические механизмы мозга и депрессия // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1987, 87, 6. — С. 925—930.
2. Ван Праг Х. М. (Van Praag H. M.). Депрессия, тревожные расстройства, агрессия: попытки распутать «гордиев узел» // Медикография. — 1998, 20, 2. — С. 27—34.
3. Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия. Из синопсиса по психиатрии (в 2<sup>х</sup> т.). — М., 1998, т. 1: с. 315—447, т. 2: с. 110—193.

4. Крупина Н. А., Г. Н. Крыжановский. Недостаточность дофаминергической nigростриатной системы как дизрегуляторный механизм дофаминзависимого депрессивного синдрома // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2003, 103, № 4. — С. 42—47.
5. Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В. и др. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). — М., Медицина, 2002. — 335 с.
6. Марута Н. А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психологические особенности, диагностика, терапия) // Український вісник психоневрології. — 2001. — Т. 9, вип. 4 (29). — С. 79—83.
7. Подкорытов В. С., Чайка Ю. Ю. Депрессии. Современная терапия. — Харьков: Торнадо, 2003. — 352 с.
8. Сыропятов О. Г., Дзеружинская Н. А., Астафуров Л. А. Диагностика и лечение хронических депрессий. Тианептин — новые перспективы в лечении // Український вісник психоневрології. — 2004. — Т. 12, вип. 1 (38). — С. 128—132.
9. Хаас А. Новые аспекты терапии болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии. — 2001, № 5. — С. 54—56.
10. Brown A. S., Gershon S. Dopamine and depression // J. Neural. Transmission, 1993, 91, 1, p. 75—109.
11. Caligiuri M. P., Ellwanger J. Motor and cognitive aspects of motor retardation in depression // J. Affect. Disord. — 2000, 57, 1—3, p. 83—93.
12. Delgado P. L. Depression: the case for a monoamine deficiency // J. Clin. Psychiat. — 2000, 61, suppl. 6: p. 7—11.
13. Fedoroff J. P., Starkstein S., Forrester A. J. et al. Depression in patients with acute traumatic brain injury // Am. J. Psychiat. — 1992, 149, p. 918—923.
14. Fahn S., Elton R. L., Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Recent developments in Parkinson's disease / Eds: S. Fahn, C. D. Marsden, D. Calne, M. Goldsteine. — New York: Florham Park., Macmillan Health Care Informations, 1987, v. 2, p. 153—164.
15. Huber S., Cummings J. Parkinson's disease. Neurobehavioral Aspects. — New York, Oxford University Press, 1992. — 368 p.
16. Hughes A. I., Ben-Shlomoy, Daniel S. E., Lees A. I. What features improve the accuracy of clinical diagnosis of Parkinson's disease: a clinicopathological study // Neurology. — 1992, vol. 42, p. 1142—1146.
17. Kostrzeva R. M., Brus R., Perry K. W. Interactive modulation by dopamine and serotonin neurons of receptor sensitivity of the alternate neurochemical system // Pol. J. Pharmacol. — 1999, 51, p. 39—47.
18. Leonard B. E. Noradrenaline in basic models of depression // Eur. Neuropsychopharmacol. — 1997; 7, 2, Suppl. 1, S 11—16.
19. Lopez-Villegas D., Kulisevsky J., Deus J. et al. Neuropsychological alterations in patients with computed tomography-detected basal ganglia calcification // Arch. Neurol. — 1996, 56, 3, p. 251—256.
20. Mareys C., Delalleau B., Le Moine P., Ganry H. La tianeptine: une acceptabilite inhabituelle pour un antidepresseur efficace // JAMA. — 1990. — Nov., Special issue. — P. 66—70.
21. Mouret J., Lemoine P., MinuLt M. P. Marqueurs topographiques, cliniques et therapeutiques des depressions dopamino-deependantes // C. R. Acad. Sci. (Paris), 1987; 305, Seer 111, p. 301—306.
22. Soares J. C., Mann J. J. The anatomy of mood disorders — review of structural neuroimaging studies // Br. J. Psychiat. — 1997. — 41, 1, p. 86—106.
23. Stahl S. M. Mixed depression and anxiety: serotonin, receptors as a common pharmacologic link // J. Clin. Psychiat. — 1997, 58, Suppl. 8: p. 20—26.
24. Steffens D. S., Helms M. J., Krishnan K. R., Burke G. L. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cerebrovascular health study // Stroke 1999. — 30, 10, p. 2159—2166.
25. Toon S., Holt B. L., Langley S. J. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic between the antidepressant tianeptine and oxazepam at study state // Psychopharmacology. — 1990. — Vol. 101. — P. 226—232.
26. Versiani M., Nardi A. E., Figueira. Pharmacotherapy of dystimia: review and new findings // European psychiatry. — 1998. — Vol. 13, № 4. — P. 203—209.
27. Williams J. W., Mulrov C. D., Chiquette E., Aguilar C., Cornet J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary // Annals of Internal Medicine. — 2000. — Vol. 132, № 9. — P. 743—756.

Надійшла до редакції 30.08.2006 р.

*М. В. Карабань, Г. В. Гудзенко*

### **Хвороба Паркінсона и депресія**

*Інститут геронтології АМН України  
(Київ)*

Показаний патогенетичний зв'язок депресивних розладів і рухових порушень у хворих на хворобу Паркінсона (ХП), вивчена ефективність курсового лікування тianeптином (коаксил) на фоні базисної протипаркінсонічної терапії. Обстежено 96 хворих на ХП у віці 44—72 роки (середній вік  $58,0 \pm 1,2$  роки) зі стадією захворювання 1,5—3,0 за Hoehn а. Yahr, тривалістю ХП  $6,6 \pm 1,8$  роки.

Виявлено три ступеня вираженості депресивних розладів та їх залежність від тривалості захворювання. Тianeптин (коаксил) виявився найбільш ефективним при депресії з високою питомою вагою в її структурі астеничних розладів. Тianeптин можна рекомендувати у комплексній патогенетичній терапії ХП на всіх стадіях перебігу захворювання.

*М. В. Карабань, А. В. Гудзенко*

### **Parkinson's disease and depression**

*Institute of Gerontology of the AMS of Ukraine  
(Kyiv)*

This work aimed to establish relationships between depressive abnormalities and movement disorders in the Parkinson's disease (PD) patients and to evaluate effectiveness of course treatment with Tianeptin (Coaxil) against basic anti-parkinsonian therapy background. Ninety-six patients with PD (stage 1.5—3.0 by Hoehn а. Yahr, duration  $6.6 \pm 1.8$  years), aged 44 to 72 years (mean age  $58.0 \pm 1.2$  years), took part in the study.

Three degrees of the pronouncement of the depressive abnormalities relative to disease duration have been established. Tianeptin (Coaxil) appeared to be the most effective in depression in the cases displaying a high specific weight of asthenic abnormalities. The drug Tianeptin (Coaxil) can be recommended as part of complex pathogenetic therapy for all stages of PD.