

# Лекарственно-индуцированная (медикаментозная) депрессия в неврологической практике

Эбзеева Е.Ю.<sup>1</sup>, Остроумова О.Д.<sup>1,2</sup>, Батюкина С.В.<sup>1</sup>, Остроумова Т.М.<sup>2</sup>, Кочетков А.И.<sup>1</sup>, Кириченко А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>1</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Одной из причин развития депрессии является прием некоторых лекарственных средств (ЛС), в таком случае используют термины «лекарственно-индуцированная депрессия» (ЛИД), «медикаментозная депрессия» или «ятрогенная депрессия». Симптомы ЛИД сходны с теми, которые наблюдаются у пациентов с другими типами депрессии. ЛИД взаимосвязана с повышением заболеваемости и смертности. Ее развитие приводит к снижению приверженности лечению, а в ряде случаев – к прекращению приема препаратов, имеющих жизненно важное значение. Главное в ведении пациентов с ЛИД – быстрое выявление и коррекция симптомов, а также принятие своевременных мер, предупреждающих их развитие, при назначении определенных ЛС. Обсуждаются особенности течения ЛИД, патогенетические механизмы и факторы риска ее развития, возможные подходы к терапии и профилактике.

**Ключевые слова:** депрессия; лекарственно-индуцированная депрессия; ятрогенная депрессия; лекарственные средства с депрессогенными эффектами; нежелательные лекарственные реакции.

**Контакты:** Ольга Дмитриевна Остроумова; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Для ссылки:** Эбзеева ЕЮ, Остроумова ОД, Батюкина СВ и др. Лекарственно-индуцированная (медикаментозная) депрессия в неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):104–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-104-110

## Drug-induced (medication-induced) depression in neurology practice

Ebzeeva E.Yu.<sup>1</sup>, Ostroumova O.D.<sup>1,2</sup>, Batyukina S.V.<sup>1</sup>, Ostroumova T.M.<sup>2</sup>, Kochetkov A.I.<sup>1</sup>, Kirichenko A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991 Moscow, Russia

One of the depression causes is the use of certain drugs, and in this case, the term drug-induced depression (DID), medication-induced or iatrogenic depression is used. Symptoms of DID are similar to those observed in patients with other types of depression. DID is also associated with morbidity and mortality. Its development leads to a decrease in treatment adherence, and in some cases, to discontinuation of drugs that have predictive value. The main point in the management of patients with DID is the rapid detection and correction of symptoms and the application of prompt measures to prevent their development when prescribing certain drugs. The features of the course of DID, pathogenetic mechanisms and risk factors for its development, possible approaches to the treatment and prevention are discussed.

**Keywords:** depression; drug-induced depression; iatrogenic depression; depressogenic drugs; adverse drug reaction.

**Contacts:** Olga Dmitrievna Ostroumova; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**For reference:** Ebzeeva EYu, Ostroumova OD, Batyukina SV, et al. Drug-induced (medication-induced) depression in neurology practice. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):104–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-104-110

Распространенность депрессий в Российской Федерации достаточно высока – 19–33%; доля больных с выраженной депрессией составляет от 5 до 8% от общего потока поликлинических больных, однако лишь каждый третий случай распознается врачами и только каждому четвертому больному назначается адекватное лечение [1, 2]. Хотя депрессия является психическим расстройством, почти 2/3 случаев не попадают в поле зрения психиатров и пациенты наблюдаются неврологами или врачами других специальностей [2]. Депрессия причиняет серьезные эмоциональные, психологические и физические страдания, которые приводят к снижению качества жизни пациентов, уровня их семейной, трудовой и социальной адаптации, а нередко и к инвалидизации [2, 3].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):104–110

Причины депрессии многообразны, и одной из них является прием некоторых лекарственных средств (ЛС), в таких случаях используют термины «лекарственно-индуцированная депрессия» (ЛИД) или «медикаментозная депрессия» [3]. В 5-м издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, DSM-5) депрессия, вызванная приемом ЛС, определяется как «заметное и стойкое нарушение настроения, которое возникает во время использования ЛС или в течение 1 мес после прекращения терапии лекарственным препаратом» [4]. Симптомы должны быть достаточно серьезными, чтобы привести к клинически значимым расстройствам в социальной, профессиональной и других

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИД [3–13]  
*Medications associated with DID [3–13]*

Класс ЛС/ препарат	Частота развития ЛИД	Механизм(-ы) развития ЛИД	Уровень доказатель- ности [3]
<i>Антибактериальные препараты</i>			
Циклосерин	Не известна	Не известен	С
Этионамид	« «	Нарушает процесс образования коферментной формы витамина В <sub>6</sub> , блокирует образование ГАМК, угнетает активность МАО	С
Фторхинолоны	« «	Ингибирование ГАМК-рецепторов в ЦНС	С
Мефлохин	До 6%	Не известен	С
<i>Противовирусные ЛС</i>			
Эфавиренз	1,6–2%	Повышает уровень провоспалительных цитокинов ИЛ1β и ФНОα	А
Абакавир	Не известна	Не известен	С
Индинавир	« «	« «	С
<i>ЛС, применяемые для лечения заболеваний органов дыхания</i>			
Ингибиторы лейкотриенов	Не известна	Не известен	С
<i>ЛС, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы</i>			
β-Блокаторы: пропранолол	Не известна	Блокада адренорецепторов в ЦНС (?)	С
Блокаторы РААС	« «	Не известны	С
Клонидин	1,5%	Снижает выработку норадреналина (агонист α2-адренорецепторов)	С
Дигоксин	Не известна	Угнетает синтез и уменьшает захват норадреналина в ЦНС, нарушает активность дофаминергической и серотонинергической систем головного мозга	В
Метилдопа	3,6%	Частичный агонист рецептора норадреналина	В
<i>ЛС, влияющие на ЦНС</i>			
Противосудорожные ЛС:		Изменение активности ГАМК-ергических и/или серотонинергических систем головного мозга	
леветирацетам	4%	Воздействует на рецепторы ГАМК через различные эндогенные агенты	А
фенобарбитал	40%	Изменение активности ГАМК-ергических систем головного мозга (через воздействие на ГАМК-рецепторы); снижение концентрации свободного триптофана (предшественника серотонина) в крови, что влияет на обмен серотонина; снижение реакций метилирования с участием нейромедиаторов и моноаминов вследствие дефицита фолиевой кислоты (снижает ее абсорбцию в кишечнике)	В
примидон	70%		В
фенитоин	Не известна		С
тиагабин	3%	Блокирует обратный нейрональный захват ГАМК, что приводит к увеличению концентрации этого нейромедиатора	А

сферах деятельности [4]. Симптомы ЛИД могут быть сходными с таковыми при других депрессивных расстройствах, но не должны полностью соответствовать их диагностическим критериям [3, 4].

Развитие ЛИД повышает заболеваемость и смертность, поскольку многие вызывающие ее ЛС жизненно важны [3]. Пациенты, у которых на фоне терапии появляются симптомы депрессии, менее привержены лечению, а в ряде случаев даже прекращают прием жизненно важных ЛС. Наличие депрессии может увеличить риск суицида или суицидальных идей [3].

Точная распространенность ЛИД не изучена, имеются лишь сведения о частоте ее возникновения на фоне приема отдельных ЛС (см. таблицу). Ее развитие ассоциируется с приемом многих ЛС, включая антибактериальные препараты, ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы (ЦНС), гормоны, противоопухолевые ЛС, интерфероны [3–13].

#### Диагностика

Симптомы ЛИД сходны с теми, которые наблюдаются у пациентов с другими типами депрессии [3, 6]. Наличие более тяжелых симптомов, включая суицидальные мысли и поведение, ассоциировано с приемом ИФНα, ГК и варениклина [6, 14]. Ключевым моментом в постановке диагноза ЛИД является наличие временной связи между развитием депрессивных симптомов и применением конкретного ЛС [3]. На фоне приема большинства ЛС дебют ЛИД обычно приходится на первые недели лечения [3]. Так, медиана времени появления симптомов депрессии в случаях ее развития на фоне первого курса терапии изотретиноином составила 30 дней [15], во время повторного курса лечения изотретиноином срок до появления симптомов был короче [16]. У пациентов, получавших агонисты ГнРГ, дебют депрессии совпадает по времени с развитием гипогонадного состояния [7, 8]. Когда гипогонадное состояние длится недолго, депрессивные симптомы преходящи и менее выражены [10], при длительном лечении препаратами этой группы симптомы стойкие и в целом более выраженные, в ряде случаев это становится причи-

ной прекращения терапии [9–11, 17]. Суицидальные идеи, ассоциированные с приемом антиконвульсантов и антидепрессантов, возникают на ранних этапах терапии и по характеру симптомов отличаются от основного расстройства настроения, для лечения которого они были назначены [3]. Для постановки диагноза ЛИД необходимо исключить ранее существовавшие расстройства настроения и заболевания различных органов и систем, которые ассоциированы с повышенной частотой возникновения депрессии [3, 18, 19].

Факторы риска (ФР) развития ЛИД делят на те, которые являются общими для всех ЛС (наличие в анамнезе депрессивного расстройства или эпизода ЛИД, психосоциальные факторы и др.), и ассоциированные с приемом конкретного ЛС [3].

Важным ФР ЛИД для некоторых препаратов является их доза. Так, ЛИД чаще возникает при применении высоких доз ГК (>80 мг/сут в перерасчете на преднизолон) [20]. Прием ОК с более высоким содержанием эстрогена чаще ассоциируется с развитием ЛИД. Риск возникновения симптомов депрессии на фоне длительного (>6 мес) лечения эфавирензом был более чем в 5 раз выше у тех пациентов, у которых его концентрация в плазме крови составляла >2,74 мкг/мл [21]. В одном исследовании выявлено увеличение частоты депрессии при применении более высоких доз интерферонов [14].

Генетические полиморфизмы различных генов также могут играть значительную роль в развитии ЛИД, однако данный вопрос находится на ранних этапах изучения [3]. Так, в одном исследовании выявлена взаимосвязь полиморфизма гена *rs9303285*, кодирующего рецептор альфа-ретиновой кислоты (RAR- $\alpha$ ), с риском развития изотретиноин-индуцированной депрессии: наличие T-аллеля в гене *rs9303285* было ассоциировано со снижением риска ЛИД примерно на 40% [22].

Несколько факторов ассоциированы с повышенным риском развития ЛИД у пациенток, принимающих ОК [3]: наличие в анамнезе предменструальной депрессии или депрессии во время беременности, дисменорея, семейный анамнез депрессии при приеме ОК, предрасположенность к авита-

Класс ЛС/ препарат	Частота развития ЛИД	Механизм(-ы) развития ЛИД	Уровень доказатель- ности [3]
топирамат	5–10%	Потенцирует активность ГАМК в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе ГАМК-A-рецепторов); модулирует активность ГАМК-A-рецепторов, препятствует активации каинатом чувствительности каинат/АМПК-рецепторов глутамата	A
вигабатрин	5–12,1%	Селективный и необратимый ингибитор ГАМК-трансаминазы, подавляет разрушение и обратный захват ГАМК	A
зонисамид	Крайне редко	Стимулирует ГАМК-ергические и блокирует серотонинергические процессы; обладает дофаминергическим действием, ингибирует MAO-B	
руфинамид	Не известна	Неселективное блокирование натриево-ионных каналов	
перампанел	2,4%	Селективный неконкурентный антагонист ионотропных AMPA-глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах	A
Антидепрессанты: имипрамин дезипрамин	1–4% Не известна « «	Усиливают активность ГАМК-B-рецепторов и снижают активность ГАМК-A рецепторов	B
Антипсихотики	Не известна	Блокада дофаминовых рецепторов	C
Бензодиазепины	Не известна	ГАМК-ергическое действие, вероятно через изоформу $\alpha 5$ («когнитивную» субъединицу) как $\alpha$ -части ГАМК-A-рецептора	B
Арипипразол	<0,1%	Не известны	C
Кветиапин	Не известна	Блокада дофаминергических рецепторов	C
Лурасидон	« «	Блокада дофаминовых рецепторов и MAO рецепторов	C
Триптаны: суматриптан наратриптан золмитриптан	23%	Избирательное воздействие на серотониновые рецепторы 5HT1B- и 5HT1D-типов	B
Другие ЛС: физостигмин	Не известна	Не известны	B
Натрия оксибутират	10%	« «	B
Тетрабеназин	15%	Нарушает метаболизм серотонина и норадреналина в головном мозге, ингибирует обратный захват моноаминов в нервных окончаниях пресинаптических нейронов ЦНС, что приводит к уменьшению количества моноаминов, в том числе допамина, в головном мозге за счет обратимого и краткосрочного связывания везикулярного переносчика моноаминов	B
Варениклин	1–3%	Частичный агонист никотинового рецептора ацетилхолина, подтип $\alpha 4\beta 2$ , косвенно модулирует высвобождение дофамина	A

Продолжение таблицы  
Continuing of Table

Класс ЛС/ препарат	Частота развития ЛИД	Механизм(-ы) развития ЛИД	Уровень доказатель- ности [3]
<i>Гормональные препараты</i>			
ГК	1,3–18%	Повышает концентрацию кортизола в плазме крови	В
ОК	Не известна	Могут индуцировать дефицит пиридоксина, что приводит к снижению концентрации серотонина и ГАМК в ЦНС; эстроген- и прогестерон-опосредованное увеличение ингибирования ГАМК и подавление эффектов глутамата; повышение активности MAO, опосредованное прогестероном	В
Агонисты ГнРГ	26–54%	Уменьшение секреции гонадотропинов и половых гормонов, прежде всего эстрогенов	В
Тамоксифен	1–20%	Снижение эффектов эстрогенов	А
Ингибиторы ароматазы: анастрозол летрозол экземестан	5–13%	Не известны	А
Финастерид	Не известна	Не известны	В
<i>Иммуномодуляторы и химиотерапевтические ЛС</i>			
ИФН $\alpha$	13–33%	Потенцирует выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ6); уменьшает количество серотонина в активных участках рецепторов за счет увеличения синтеза транспортера серотонина, интенсификации захвата серотонина, индукции катаболизма триптофана	А
ИФН $\beta$	0–33%	Предположительно, хотя бы частично соответствуют таковым ИФН $\alpha$	А
Рекомбинантный ИЛ2	Не известна	То же	В
Ингибиторы ФНО: адалimumаб этанерцепт инфликсимаб устекинумаб	« «	Не известны	С
Винкристин	« «	Предотвращает превращение дофамина в норадреналин за счет ингибирования дофамин-гидроксилазы	С
<i>Производные ретиноевой кислоты</i>			
Изотретиноин	1–5,5%	Может оказывать влияние на дофаминергическую нейротрансмиссию путем разрушения структуры дофаминовых рецепторов и снижение дофаминергической активности; влияет на серотонинергическую систему, что приводит к увеличению экспрессии 5-HT1A-рецепторов в пресинаптическом нейроне, которые ингибируют секрецию серотонина; прямо и косвенно увеличивает трансляцию белка – переносчика серотонина, что приводит к увеличению обратного захвата серотонина и, следовательно, снижению его синаптической доступности	В

**Примечание.** ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; MAO – моноаминоксидаза; ИЛ – интерлейкин; ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АМПК –  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; ГК – глюкокортикоиды; ОК – оральные контрацептивы; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; ИФН – интерферон.

минозу, психологический дистресс перед началом применения ОК, возраст младше 20 лет. И хотя общий риск развития депрессии на фоне приема ОК считается низким, у пациенток, имеющих любой из этих ФР, он расценивается как повышенный [3]. У пациенток с наличием предменструального синдрома (изменение настроения) повышен риск развития ЛИД при приеме ОК, содержащих низкое количество прогестерона или низкое отношение прогестерон/эстроген, а у женщин без предменструального синдрома, напротив, повышен риск развития ЛИД на фоне приема препаратов с более высоким содержанием прогестерона [3]. Риск развития ЛИД на фоне приема монофазных ОК выше, чем трехфазных [3].

У пациентов с височной эпилепсией, получавших терапию топираматом, вероятность развития ЛИД была значительно выше при наличии склероза гиппокампа [23]. Более высокая стартовая доза топирамата (50 мг/сут) и более быстрые темпы титрации (на 50 мг/сут каждые 2 нед) увеличивают вероятность развития ЛИД [24]. Другими сопутствующими ФР были наличие в анамнезе, в том числе семейном, психических расстройств, а также эпилепсии у родственников [24]. В другом исследовании обнаружено пятикратное увеличение риска развития ЛИД у пациентов, которым быстро титровали дозу топирамата [25].

ФР ЛИД, связанной с лечением ИФН $\gamma$ , включают более молодой возраст, наличие инсомнии, гепатита С, полиморфизма С1019G аллеля гена рецептора серотонина *HTR1A* (5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A) [26, 27]. Так, GG-генотип *HTR1A* ассоциируется с трехкратным увеличением риска ЛИД на фоне лечения ИФН $\alpha$  [28]. В одном исследовании [29] отмечено, что с повышением риска развития ЛИД на фоне лечения ИФН $\alpha$  был ассоциирован генотип 1 вируса гепатита С (увеличение риска в 2,1 раза), а в другом [30], напротив, – генотип 2 вируса гепатита С [относительный риск (ОР) 2,27; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–4,78].

Риск появления суицидальных идей на фоне лечения антидепрессантами зависит от возраста пациентов: он максимален до 18 лет, снижается у пациентов 18–24 лет и еще менее значителен в возрасте 25–64 лет [31].

В стратифицированных по возрасту группах пациентов выбор конкретного антидепрессанта, его доза или показания к применению не влияли на риск появления суицидальных идей [31].

### Ведение пациентов с ЛИД

Пациентам с легкими и умеренными симптомами ЛИД полезна психотерапия, однако ее эффективность нуждается в уточнении [3]. При более тяжелых и/или стойких депрессивных симптомах следует по возможности прекратить терапию препаратом, на фоне приема которого возникла ЛИД, или снизить его дозу; также рекомендуют инициировать терапию антидепрессантами [3]. К сожалению, в настоящее время данных литературы по этой теме слишком мало, чтобы можно было с уверенностью рекомендовать какие-либо специальные схемы назначения антидепрессантов для лечения ЛИД; в большинстве исследований сообщается об использовании их в дозах, аналогичных тем, которые используются у пациентов с депрессией [3, 7, 18]. Если это возможно, следует рассмотреть замену ЛС, прием которого ассоциирован с развитием ЛИД, на другое ЛС, у которого данный побочный эффект отсутствует или низкий. Например, если ЛИД возникла на фоне приема  $\beta$ -блокатора, можно заменить его на антигипертензивный препарат другого класса [32]. Пациентки с ЛИД на фоне ОК могут перейти на прием ОК с более низким содержанием эстрогена или с другим соотношением эстроген/прогестерон либо использовать другой метод контрацепции [3]. У пациентов, у которых депрессия возникла на фоне терапии варениклином, можно рассмотреть возможность назначения никотинзаместительной терапии [3]. В одном исследовании пациентам, у которых ЛИД возникла на фоне терапии эфавирензем, его заменили на неврирапин: эффективность терапии сохранилась, при этом у пациентов отмечено уменьшение выраженности симптомов депрессии согласно результатам Госпитальной шкалы депрессии Гамильтона [33].

Прекращение терапии интерферонами не всегда приводит к быстрому и полному исчезновению симптомов депрессии [34]. Для пациентов с гепатитом С лучшим выбором считают назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), поскольку они хорошо переносятся пациентами с заболеваниями печени [35]. О.С. Gleason и соавт. [36] изучили эффективность циталопрама в дозе 10–40 мг/сут для лечения депрессии у пациентов с гепатитом С, часть из которых лечились ИФН $\alpha$ , и у всех пациентов отметили улучшение настроения. В другом исследовании у пациентов с ЛИД на фоне приема ИФН $\alpha$  положительный результат от назначения циталопрама был достигнут в 85% случаев [37]. Имеются данные об успешном лечении пациентов с ИФН $\alpha$ -ассоциированной депрессией бупропионом, метилфенидатом или венлафоксином [38–40].

Сообщается об эффективности сертралина в лечении ЛИД на фоне приема агонистов ГнРГ [7, 8, 41]. Для лечения ЛИД, вызванной приемом ГК, с положительным эффектом использовались препараты лития, СИОЗС и электросудорожная терапия [12].

В связи с epileptогенным потенциалом большинства антидепрессантов [42, 43] существуют большие трудности при выборе антидепрессанта у пациентов с эпилепсией. Хотя СИОЗС предпочтительнее для назначения у пациентов с эпилепсией, имеются описания отдельных клинических

случаев, когда их прием был ассоциирован с развитием epileptических приступов [3].

### Профилактика

Профилактика ЛИД должна включать ряд мероприятий [3]. Прежде всего необходимо оценить наличие у пациента депрессивных эпизодов в прошлом или наличия в анамнезе ЛИД. Требуется учитывать соотношение польза/риск назначаемой медикаментозной терапии, наличие побочных эффектов ЛС при предшествующей терапии, если таковая имела место, особенно это касается лечения СИОЗС, интерферонами и агонистами ГнРГ. При прочих равных условиях следует отдавать предпочтение назначению альтернативных препаратов, не обладающих таким побочным эффектом, как развитие лекарственно-индуцированных расстройств настроения. Тщательный мониторинг соответствующих клинических симптомов может свести к минимуму негативные последствия, связанные с развитием ЛИД. Наконец, также может оказаться полезной коррекция психосоциальных стрессовых факторов с помощью соответствующих немедикаментозных стратегий.

При назначении препарата с высоким риском развития ЛИД пациентам следует обязательно проинформировать о возможности появления симптомов депрессии в процессе лечения. Они должны быть проинструктированы о необходимости сообщить лечащему врачу о появлении/усугублении любых симптомов в виде подавленного настроения или чрезмерной раздражительности, беспокойства, ангедонии, проблем со сном, усталости, ощущения безнадежности или беспомощности, изменения аппетита или массы тела либо появления мыслей о смерти. Желательно, чтобы информация о возможных побочных эффектах назначенных препаратов была предоставлена пациенту в письменном виде.

В некоторых случаях может оказаться полезным превентивное назначение медикаментозной терапии для профилактики появления депрессивных симптомов. Так, F. Sabet-Sharghi и J.C. Hutzler [44] сообщили об успешном применении лития и трициклического антидепрессанта протриптилина у пациента с наличием в анамнезе ЛИД на фоне продолжающегося лечения. Превентивная терапия сертралином у пациенток, получавших лейпролерин для лечения эндометриоза, сводила к минимуму появление депрессивных симптомов [15]. Существуют достаточно убедительные доказательства преимуществ превентивной медикаментозной профилактики депрессии у пациентов с меланомой, получающих терапию ИФН $\alpha$ . Так, D.L. Musselman и соавт. [45] рандомизировали 40 пациентов с меланомой на превентивное лечение пароксетином или плацебо, терапия была начата за 2 нед до старта лечения ИФН $\alpha$  и продолжалась в течение всего 12-недельного курса лечения. В группе пароксетина риск развития депрессии был ниже, чем в группе плацебо (11% против 35% соответственно; ОР 0,24; 95% ДИ 0,08–0,93), кроме того, в группе пароксетина пациенты реже прекращали терапию ИФН $\alpha$  из-за появления депрессивных симптомов (5% против 35% соответственно; ОР 0,14; 95% ДИ 0,05–0,85). Результаты трех метаанализов, обобщивших данные о пациентах с гепатитом С, свидетельствуют о том, что профилактическое применение СИОЗС во время лечения ИФН $\gamma$  снижает частоту возникновения депрессии по сравнению с плацебо [46–48].

## Заключение

Развитие ЛИД возможно при приеме ряда ЛС из разных классов, депрессогенным эффектом могут обладать как психотропные, так и соматотропные ЛС. Информированность врачей разных специальностей о нали-

чии ЛИД, знание профилактических стратегий и правильная тактика ведения больных позволят снизить риск ее возникновения и, следовательно, будут способствовать сохранению качества жизни пациентов и их приверженности лечению.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oganov RG, Olbinskaya LI, Smulevich AB and др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004;(1):48-55. [Oganov RG, Olbinskaya LI, Smulevich AB, et al. Depression and depressive spectrum disorders in general practice. The results of the KOMPAS program. *Kardiologiya = Cardiology*. 2004;(1):48-55 (In Russ.).]
- Парфенов ВА. Депрессия в неврологической практике и терапия Паксиллом. *Атмосфера. Неврология*. 2004;(1):43-4. [Parfenov VA. Depression in Depression in neurological practice and Paxil therapy. *Atmosfera. Neurologiya*. 2004;(1):43-4 (In Russ.).]
- Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3<sup>rd</sup> ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1399 p.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Сычев ДА, Жучков АВ, Терещенко ОВ, Ивашенко ДВ. Постепенная отмена (депре-скрайбинг) бензодиазепиновых транквилизаторов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):89-95. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-89-95 [Sychev DA, Zhuchkov AV, Tereshchenko OV, Ivashchenko DV. Tapering (deprescribing) of benzodiazepine tranquilizers. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):89-95. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-89-95 (In Russ.).]
- Kuehn BM. FDA warns of adverse events linked to smoking cessation drug and antiepileptics. *JAMA*. 2008 Mar 12;299(10):1121-2. doi: 10.1001/jama.299.10.1121
- Warnock JK, Bundren JC. Anxiety and mood disorders associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33(2):311-6.
- Warnock JK, Bundren JC, Morris DW. Depressive mood symptoms associated with ovarian suppression. *Fertil Steril*. 2000 Nov;74(5):984-6. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01607-1
- Toren P, Dor J, Mester R, et al. Depression in women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Biol Psychol*. 1996 Mar 1;39(5):378-82. doi: 10.1016/0006-3223(95)00473-4
- Steingold KA, Cedars M, Lu JK, et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol*. 1987 Mar;69(3 Pt 1):403-11.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet*. 1992 Jan 4;339(8784):1-15.
- Grigg JR. Prednisone mood disorder with associated catatonia. *Geriatr Psychiatry Neurol*. Jan-Mar 1989;2(1):41-4. doi: 10.1177/089198878900200108
- Available from: <https://www.drugs.com> (accessed:19.05.2020).
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):975-82. doi: 10.1056/NEJMoa020047
- Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Oct;45(4):515-9. doi: 10.1067/mjd.2001.117730
- O'Donnell J. Overview of existing research and information linking isotretinoin (accutane), depression, psychosis, and suicide. *Am J Ther*. Mar-Apr 2003;10(2):148-59. doi: 10.1097/00045391-200303000-00012
- Warnock JK, Bundren JC, Morris DW. Sertraline in the treatment of depression associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Biol Psychiatry*. 1998 Mar 15;43(6):464-5. doi: 10.1016/s0006-3223(97)00396-x
- Тювина НА. Дифференциальная диагностика и лечение депрессивных расстройств у женщин в период климактерия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):66-71. doi: 10.14412/2074-2711-2011-137 [Tyuvina NA. The differential diagnosis and treatment of depressive disorders in menopausal women. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):66-71. doi: 10.14412/2074-2711-2011-137 (In Russ.).]
- Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ, Гончарова ЕМ. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):45-51. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51 [Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV, Goncharova EM. The relationship and interaction of menstrual and generative function and depressive disorders in women. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):45-51. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51 (In Russ.).]
- Patten SB, Williams JV, Love EJ. Self-reported depressive symptoms in association with medication exposures among medical inpatients: a cross-sectional study. *Can J Psychiatry*. 1995 Jun;40(5):264-9.
- Gutierrez F, Navarro A, Padilla S, et al. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy, using plasma drug level monitoring. *Clin Infect Dis*. 2005 Dec 1;41(11):1648-53. doi: 10.1086/497835. Epub 2005 Oct 19.
- Alzoubi KH, Khabour OF, Hassan RE, et al. The effect of genetic polymorphisms of RARA gene on the adverse effects profile of isotretinoin-treated acne patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013 Aug;51(8):631-40. doi: 10.5414/CP201874
- Mula M, Trimble MR, Sander JW. The role of hippocampal sclerosis in topiramate-related depression and cognitive deficits in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2003 Dec;44(12):1573-7. doi: 10.1111/j.0013-9580.2003.19103.x
- Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, Sander JW. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2003 May;44(5):659-63. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.05402.x
- Mula M, Hesdorffer DC, Trimble M, Sander JW. The role of titration schedule of topiramate for the development of depression in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1072-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01799.x. Epub 2008 Oct 24.
- Galvao-de Almeida A, Quarantini LC, Tartaglioni AG, et al. Serotonin-1A receptor CC genotype is associated with persistent depression related to interferon-alpha in hepatitis C patients. *Gen Hosp Psychiatry*. May-Jun 2014;36(3):255-60. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.12.007. Epub 2013 Dec 24.
- Cozzolongo R, Porcelli P, Cariola F, et al. Serotonin gene polymorphisms and lifetime mood disorders in predicting interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *J Affect Disord*. 2015 Sep 1;183:90-7. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.056. Epub 2015 May 9.

28. Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2008 Apr;57(4):531-6. doi: 10.1136/gut.2007.131607. Epub 2007 Dec 13.
29. Cunha ECM, Behrendorf MF, Bavaresco V, et al. Genotype 1 of hepatitis C virus increases the risk of major depression: a 12 week prospective study. *Gen Hosp Psychiatry*. Jul-Aug 2015;37(4):283-7. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2015.03.016. Epub 2015 Mar 31.
30. Whale R, Fialho R, Rolt M, et al. Psychomotor retardation and vulnerability to interferon alpha induced major depressive disorder: Prospective study of a chronic hepatitis C cohort. *J Psychosom Res*. 2015 Dec;79(6):640-5. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.06.003. Epub 2015 Jun 18.
31. Hamad T. Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality: review and evaluation of clinical data. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-10-TAB08-Hammads-Review.pdf> (accessed 2020 May 19).
32. Yudofsky SC.  $\beta$ -Blockers and Depression: The Clinician's Dilemma. *JAMA*. 1992 Apr 1;267(13):1826-7. doi: 10.1001/jama.1992.03480130142042
33. Pedrol E, Llibre JM, Tasiás M, et al. Outcome of neuropsychiatric symptoms related to an antiretroviral drug following its substitution by nevirapine: the RELAX study. *HIV Med*. 2015 Nov;16(10):628-34. doi: 10.1111/hiv.12298. Epub 2015 Aug 4.
34. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, et al. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*. 2000 Jun;31(6):1207-11. doi: 10.1053/jhep.2000.7880
35. Victoroff JI, Benson F, Engel J, et al. Interictal depression in patients with medically intractable complex partial seizures: electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Ann Neurol*. 1990;28:221.
36. Gleason OC, Yates WR, Isbell MD, Philipsen MA. An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry*. 2002 Mar;63(3):194-8. doi: 10.4088/jcp.v63n0304
37. Hauser P, Khosla J, Aurora H, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):942-7. doi: 10.1038/sj.mp.4001119
38. Chen WC, Lai HC, Su WP, et al. Bupropion for interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C viral infection: an open-label study. *Psychiatry Investig*. 2015 Jan;12(1):142-5. doi: 10.4306/pi.2015.12.1.142. Epub 2015 Jan 12.
39. Camacho A, Ng B. Methylphenidate for alpha-interferon induced depression. *J Psychopharmacol*. 2006 Sep;20(5):687-9. doi: 10.1177/0269881106063134. Epub 2006 Mar 13.
40. Malek-Ahmadi P, Prabhu F. Venlafaxine for treatment of interferon alfa-induced depression. *Ann Pharmacother*. 2006 Nov;40(11):2075. doi: 10.1345/aph.1H133. Epub 2006 Oct 17.
41. Patten SB. Psychopharmacology for the clinician psychopharmacologie pratique. *J Psychiatry Neurosci*. 2001 Jan;26(1):66.
42. Davidson J. Seizures and bupropion: a review. *J Clin Psychiatry*. 1989 Jul;50(7):256-61.
43. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 10:S21-47. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00884.x
44. Sabet-Sharghi F, Hutzler JC. Prophylaxis of steroid-induced psychiatric syndromes. *Psychosomatics*. Winter 1990;31(1):113-4. doi: 10.1016/S0033-3182(90)72233-5
45. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001 Mar 29;344(13):961-6. doi: 10.1056/NEJM200103293441303
46. Ehret M, Sobieraj DM. Prevention of interferon-alpha-associated depression with antidepressant medications in patients with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014 Feb;68(2):255-61. doi: 10.1111/ijcp.12268. Epub 2013 Dec 22.
47. Hou XJ, Xu JH, Wang J, Yu YY. Can antidepressants prevent pegylated interferon- $\alpha$ /ribavirin-associated depression in patients with chronic hepatitis C: meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials? *PLoS One*. 2013 Oct 30;8(10):e76799. doi: 10.1371/journal.pone.0076799. eCollection 2013.
48. Udina M, Hidalgo D, Navines R, et al. Prophylactic antidepressant treatment of interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014 Oct;75(10):e1113-21. doi: 10.4088/JCP.13r08800

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
2.12.2020/21.01.2021/25.01.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Эбзеева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>  
Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>  
Батюкина С.В. <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>  
Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>  
Кочетков А.И. <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>  
Кириченко А.А. <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>