

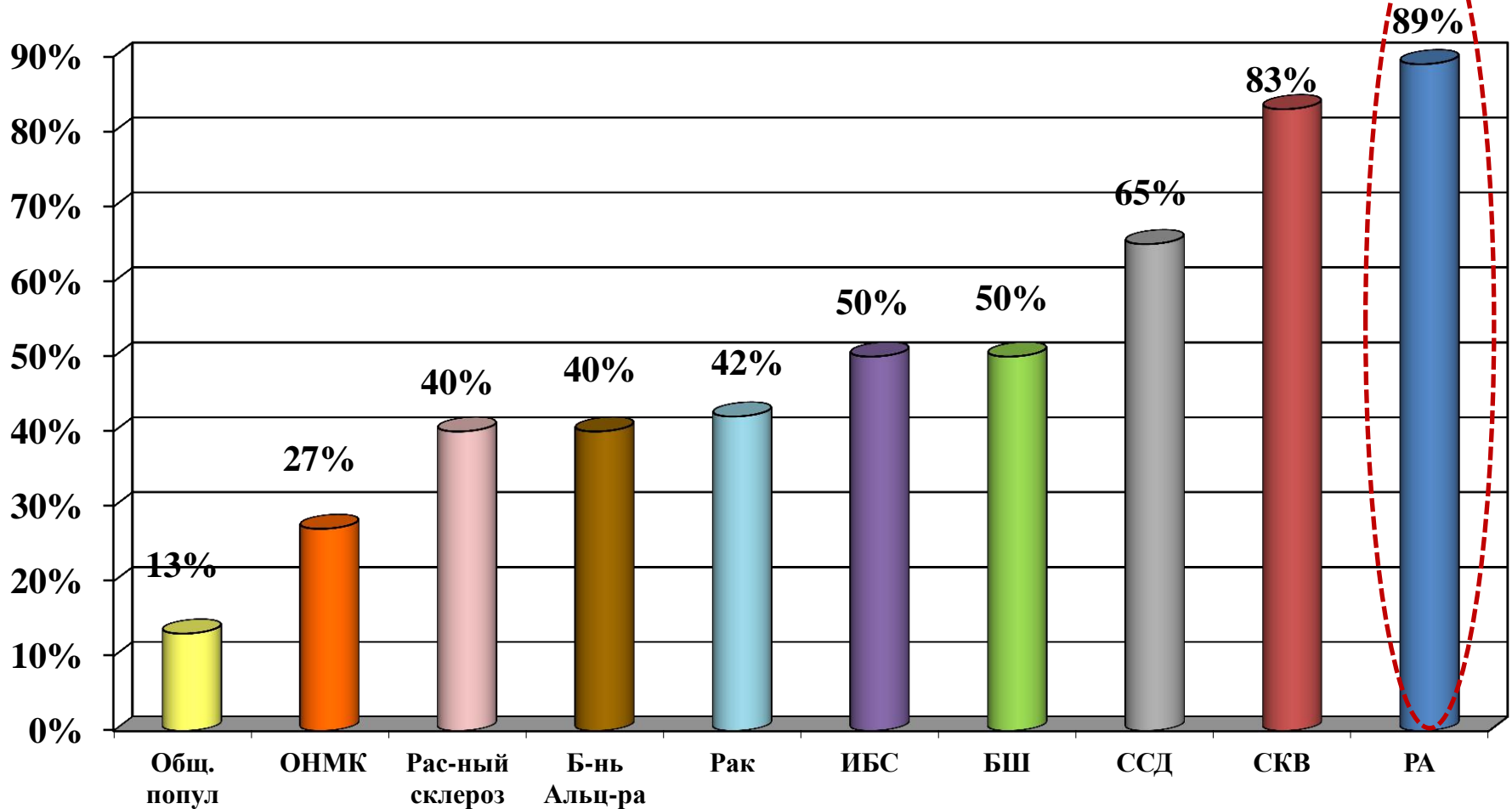
*Тревожно-депрессивные расстройства
при ревматоидном артрите:
особенности курации больных*

д.м.н. Лисицына Т.А., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
д.м.н. Вельтищев Д.Ю., ФГБНУ «Московский НИИ психиатрии»
Минздрава России,
г. Москва

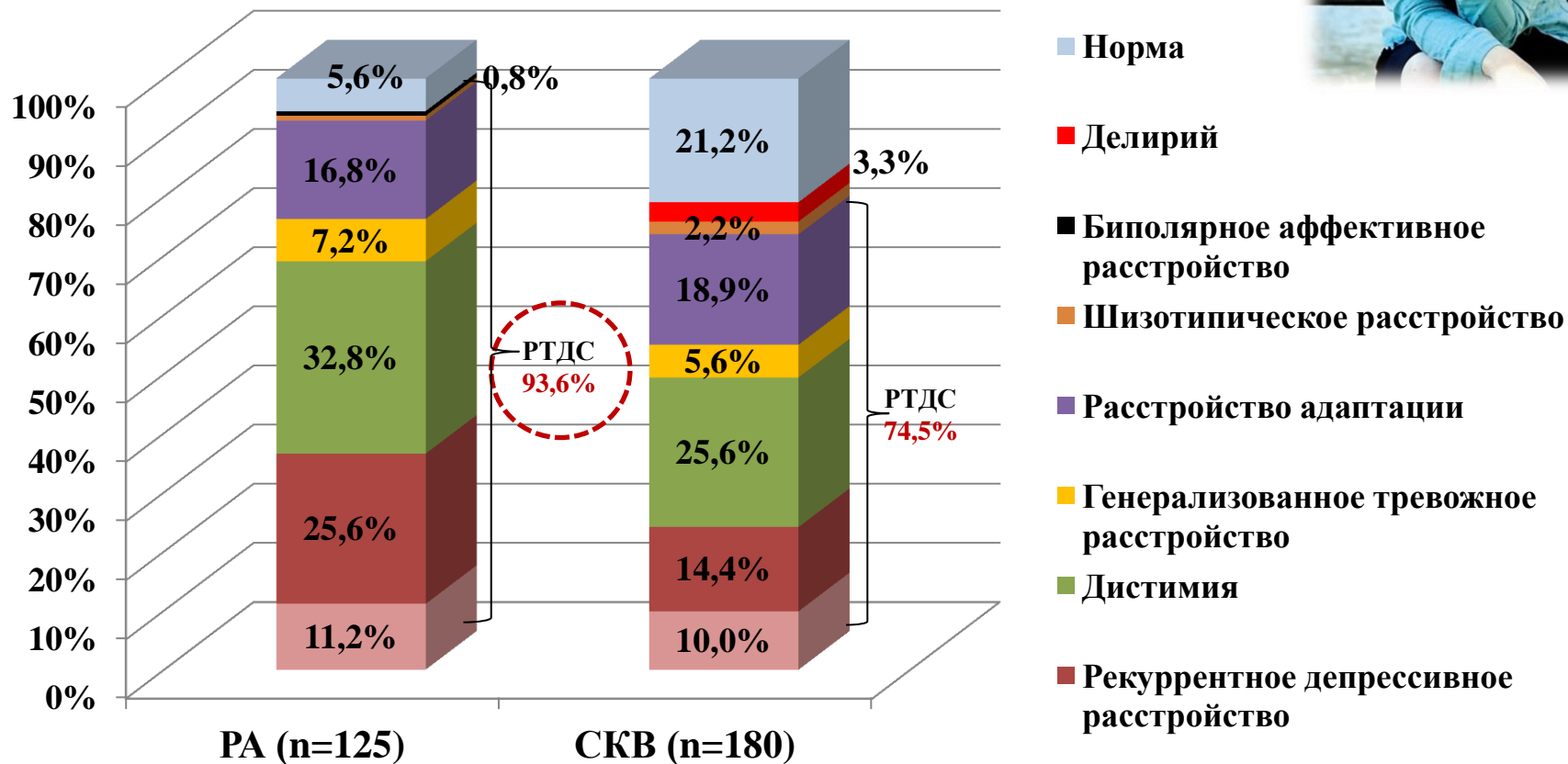


Для большинства больных иммуновоспалительными РЗ характерны тревожно-депрессивные расстройства

Частота тревожно-депрессивных расстройств в общей популяции и среди лиц с хроническими соматическими заболеваниями



Частота и структура психических расстройств при РА и СКВ (по МКБ-10)



Психические расстройства выявлены у **94,4%** больных РА и **78,8%** - СКВ, при этом расстройства тревожно-депрессивного спектра (PTДС) – у **93,6%** больных РА и **74,5%** - СКВ

Частота и структура умеренных когнитивных расстройств при РА и СКВ

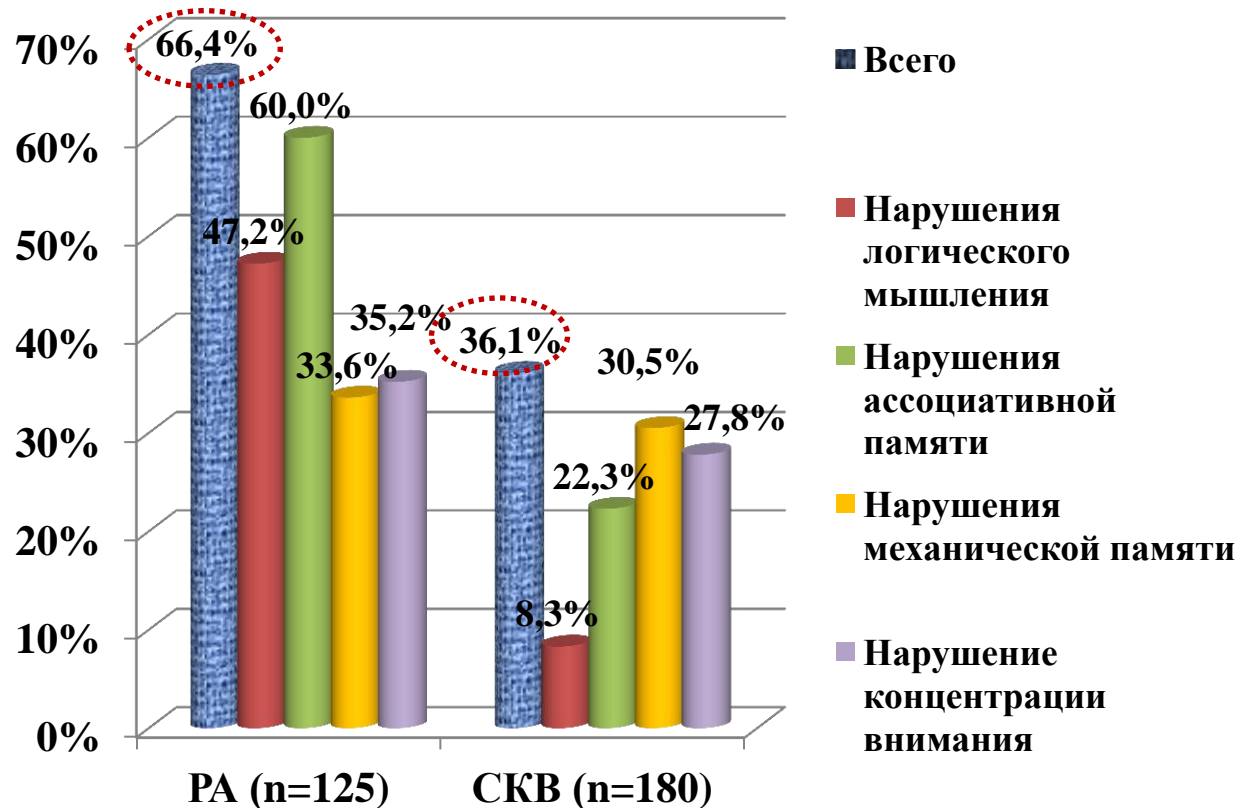
Умеренные когнитивные расстройства встречаются:

- среди «здоровых» контролей в **7,5%**
- при РА – в **30-71%** (Bartolini M., 2002; Appenzeller S., 2004; Raftery G., 2012)
- при СКВ – в **14-90%** случаев (Glanz BI, 2005; Tomietto P., 2007)

Одна из основных причин когнитивных нарушений – хроническая депрессия

94% пациентов с текущим депрессивным эпизодом имеют когнитивные нарушения

Conradi H.J., et al. *Psychol Med.*, 2011; 41(6), 1165-74

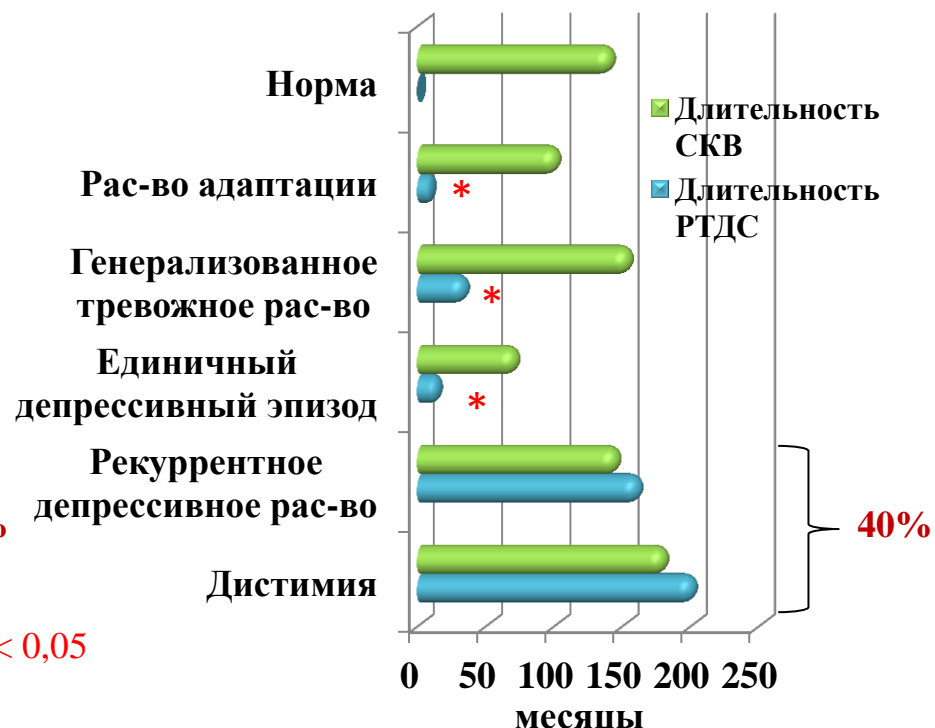
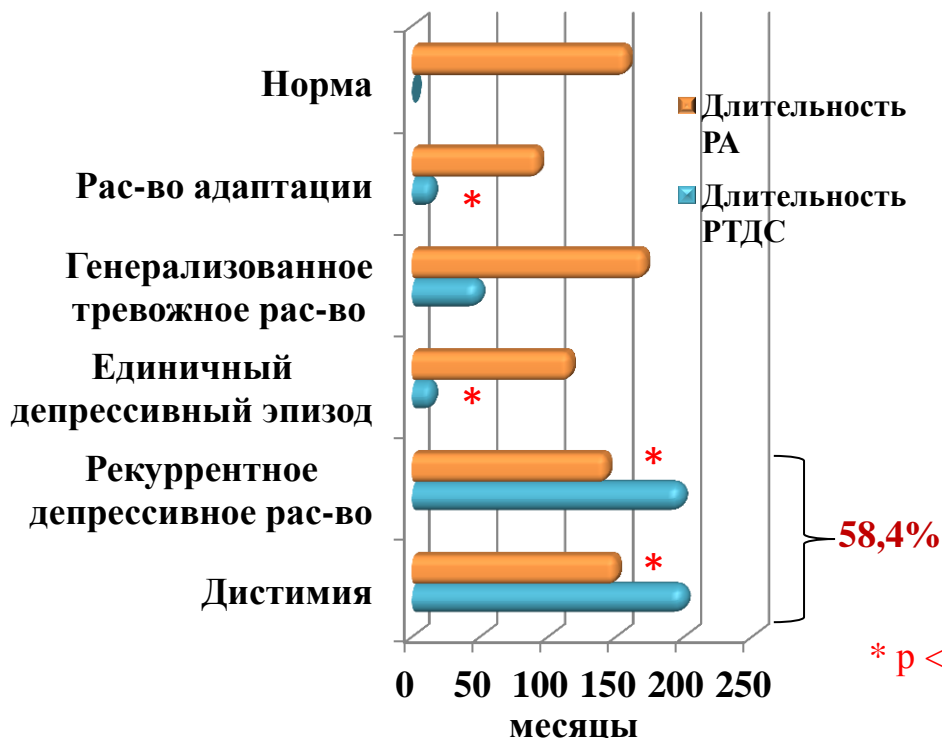
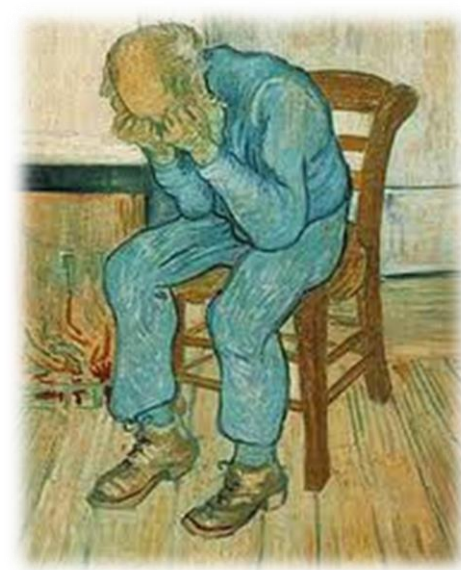


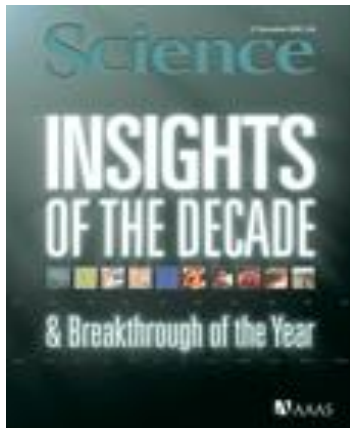
Депрессия при ревматических заболеваниях далеко не всегда является следствием этих заболеваний

Более **60%** пациентов имеют хроническую депрессию еще до возникновения ревматического заболевания

(Hanly J.G., J. Rheumatology, 2005, 32, 8, 1459-66)

собственные данные: **58,4%** при РА и **40%** при СКВ





Inflammation bares a dark side.

Couzin-Frankel J. // Science - 2010. - Vol. 330. - N. 6011. - P. 1621

...**Воспаление** является первостепенным **патофизиологическим механизмом развития** ряда хронических заболеваний – сердечно-сосудистых, сахарного диабета, онкологических, нейродегенеративных и **нейропсихических**, в том числе – **депрессии**.....

Perspective

Challenges for Consultation–Liaison Psychiatry in the 21st Century

JAMES J. STRAIN, M.D.
MICHAEL BLUMENFIELD, M.D.

Psychosomatics 49:2, March-April 2008

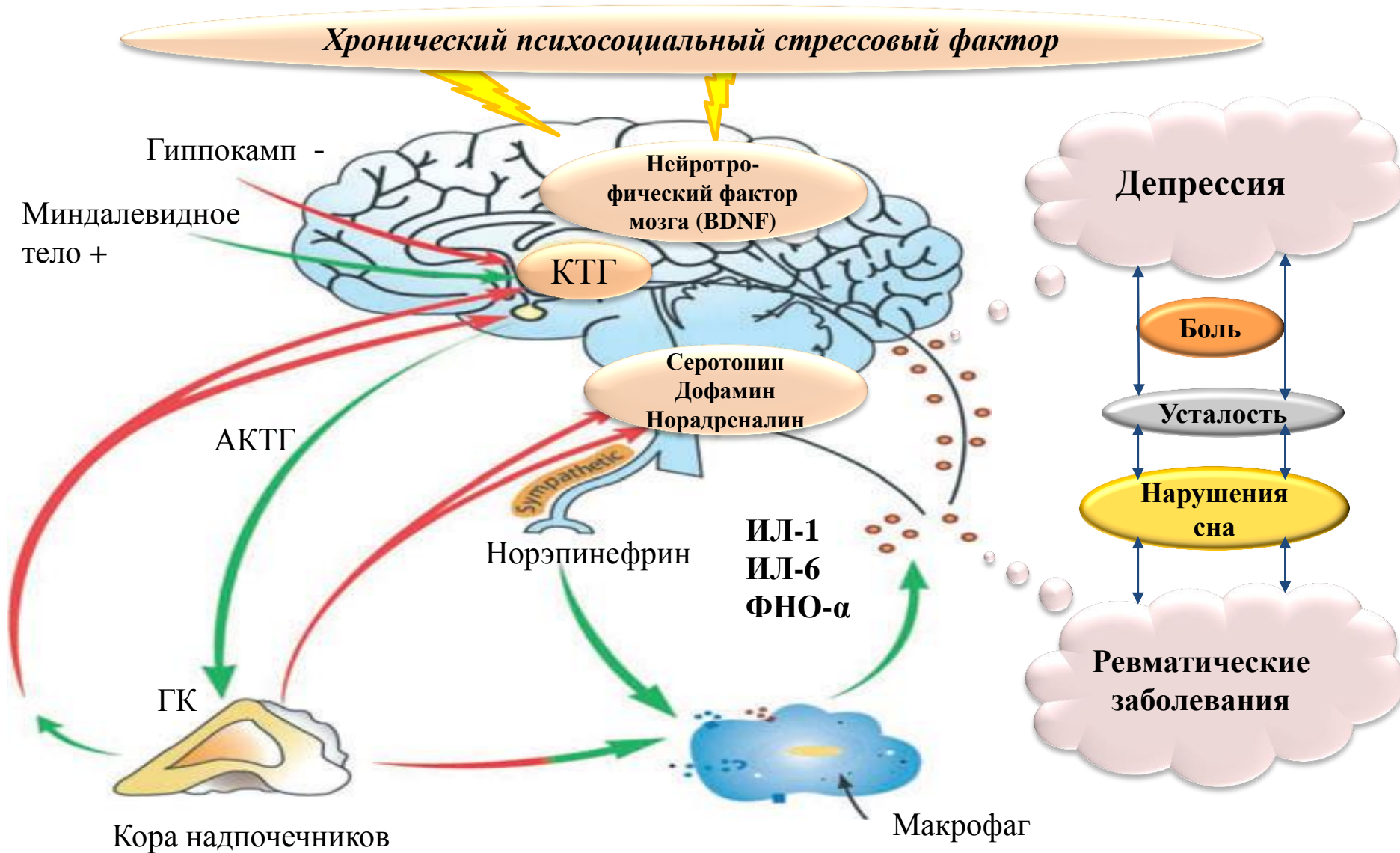
<http://psy.psychiatryonline.org>

93

With the discovery of new, evidenced-based information, the nature and composition of some psychiatric disorders are changing. For example, depression seems no longer purely a mental disorder, but rather a *systemic* disorder with many somatic ramifications, including its impact on physical illness. This realization raises important challenges for the practice of psychosomatic medicine in the 21st century: 1) issues of diagnosis; 2) content to be taught, to whom, by whom; and 3) which professionals should offer treatment.

...**Депрессия** больше не может рассматриваться как исключительно психическое расстройство. Это **системное расстройство** с множеством соматических последствий.....

Общность патогенеза иммуновоспалительных РЗ и депрессии



Диатез-стрессовая модель развития тревожно-депрессивных расстройств и иммуновоспалительных РЗ

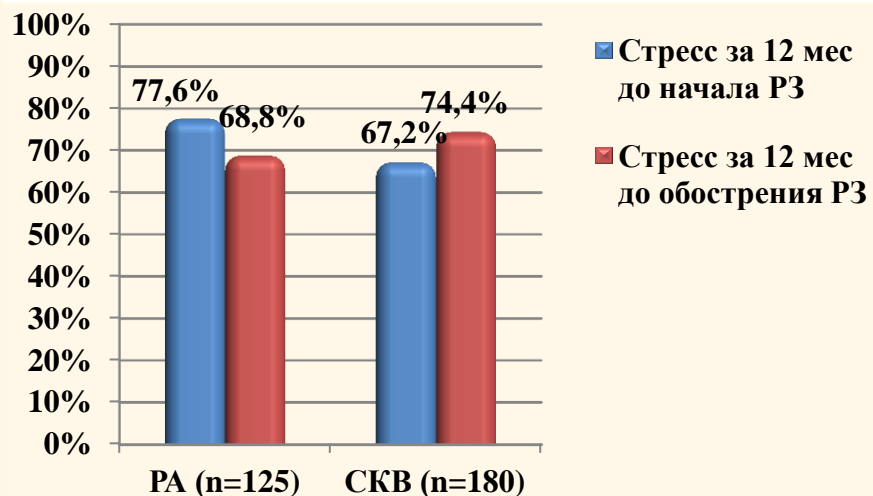




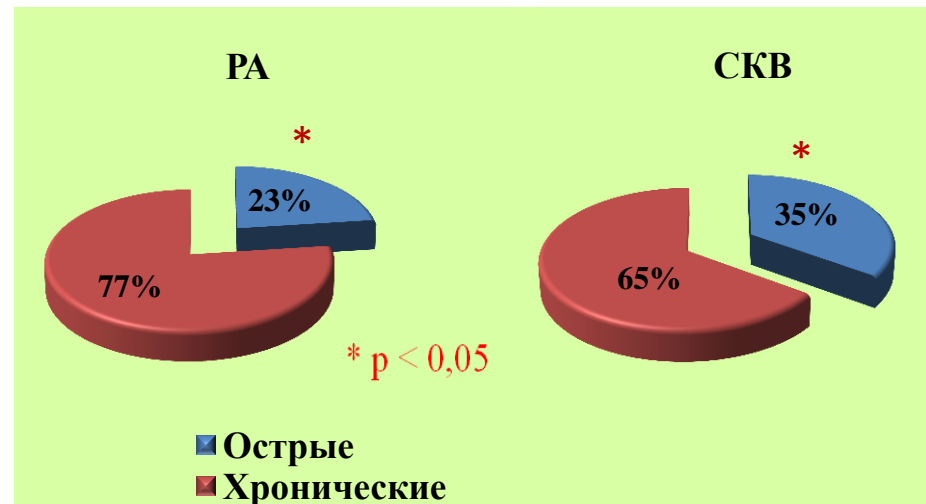
Стрессовые факторы провоцируют РА, СКВ и депрессию

- **50 – 90%** пациентов СКВ/ РА и **> 50%** - с большой депрессией связывают дебют или обострения основного заболевания с **острым** или **хроническим** стрессом
27 независимых исследований, более 3000 пациентов с РА (Pancheri P., 1978, Marcenaro M., 1999, Verger, 2004, Straub R.H., 2006)
- **> 50%** пациентов РА имеют актуальные неразрешенные психосоциальные проблемы
Straub R.H., 2006
- При наличии **хронического стресса умеренной интенсивности** пациенты с РА имеют значительно больше эрозий и более тяжелое течение заболевания
5-летнее наблюдение Feigenbaum S.I. и соавт., 1979

Частота психотравмирующих стрессовых факторов у больных РА и СКВ



Распределение психотравмирующих факторов по длительности воздействия



Роль детских психических травм в провокации аутоиммунных заболеваний



NIH Public Access

Author Manuscript

Psychosom Med. Author manuscript; available in PMC 2012 April 4.

Published in final edited form as:

Psychosom Med. 2009 February ; 71(2): 243–250. doi:10.1097/PSY.0b013e3181907888.

Cumulative Childhood Stress and Autoimmune Diseases in Adults

Shanta R. Dube, PhD, MPH

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Adult and Community Health, Atlanta, Georgia

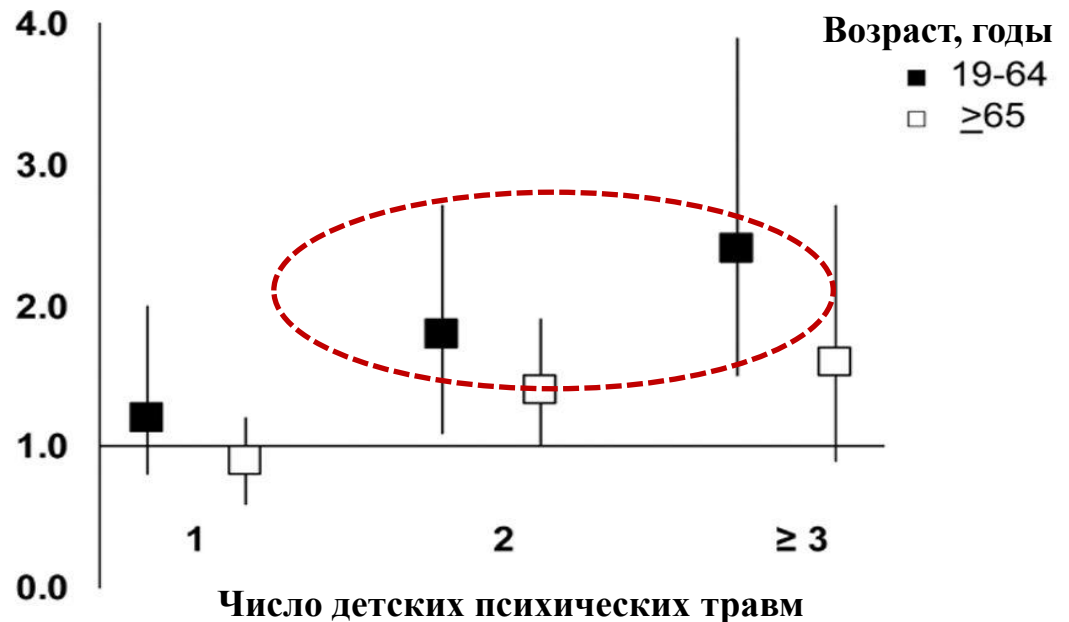
DeLisa Fairweather, PhD

Department of Environmental Health Sciences, Bloomberg School of Public Health and Department of Pathology, School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland

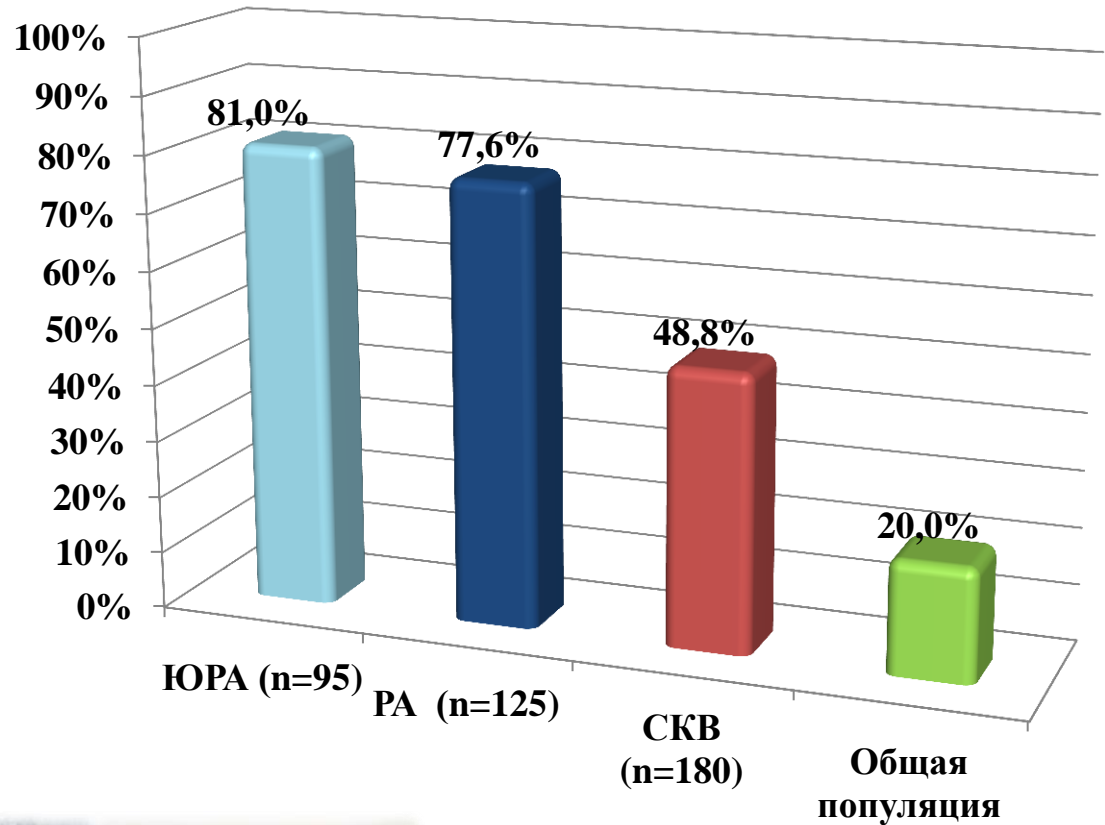
NIH-PA Author Manuscript

Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ассоциации детских психотравм и развития любых аутоиммунных заболеваний в различных возрастных группах (1995-2005 г.г.), **n=15357**

ОР развития аутоиммунных заболеваний



Частота ранних детских психических травм у пациентов РА и СКВ



Таким образом, иммунновоспалительные ревматические заболевания и депрессия имеют общий провоцирующий хронический стрессовый фактор, общие звенья патогенеза и общие симптомы – боль, усталость, нарушения сна, потерю веса, снижение аппетита, снижение трудоспособности и качества жизни



Комплексная диагностика психических расстройств при РА (I этап)

Скрининг

- Скрининг психических расстройств является желательным для всех пациентов с РА, учитывая высокую распространенность РТДС и их существенное негативное влияние на РА

(поддержано рекомендациями EULAR , *уровень доказательности D*).

- Скрининг РТДС у больных РА проводится медицинской сестрой или врачом-ревматологом при первичной консультации или при поступлении больного в стационар. При положительных результатах скрининга проводится психопатологическая диагностика врачом психиатром.

(поддержано рекомендациями EULAR, национальными Британскими рекомендациями по выявлению и лечению депрессии у больных с хроническими заболеваниями, *уровень доказательности A*).

- **Методики скрининга:**

- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)
- Шкала благополучия ВОЗ (WBI-5)
- Скрининговая карта для первичной медицинской практики

(В.Н. Краснов, 2000)



Комплексная диагностика психических расстройств при РА (II этап)

Психопатологическая диагностика с применением полуструктурированного интервью

- В случае выявления у пациентов с РА симптомов, позволяющих предполагать психическое расстройство, необходимо провести психопатологическое обследование, сходное с тем, что используется у пациентов с подобными симптомами, не страдающих РА (поддержано рекомендациями EULAR; национальными Британскими рекомендациями по выявлению и лечению депрессии у больных с хроническими заболеваниями, *уровень доказательности D*).
- Необходимо исключить также вторичные причины психических расстройств у больных РА - инфекционные осложнения (сепсис), метаболические и эндокринные расстройства, нежелательные явления приема лекарственных средств.
- Диагностика в соответствии с МКБ-10 осуществляется врачом-психиатром или в соответствии с МКБ-10, разработанной для первичной медицинской практики, врачом-ревматологом, прошедшим специализированную подготовку по выявлению и лечению РТДС у больных РА

Влияние тревожно-депрессивных расстройств на РА



усиливает восприятие боли



поддерживает воспалительную активность и прогрессирование ревматического заболевания



поддерживает чувство хронической усталости и нарушения сна



ассоциируется с развитием других сопутствующих заболеваний (ССЗ, остеопороза)



увеличивает нетрудоспособность, инвалидизацию и смертность больных



повышает стоимость лечения больных (на 7,2% в год при РА (Joyce A.T., 2009))



снижает эффективность терапии РА и ухудшает прогноз

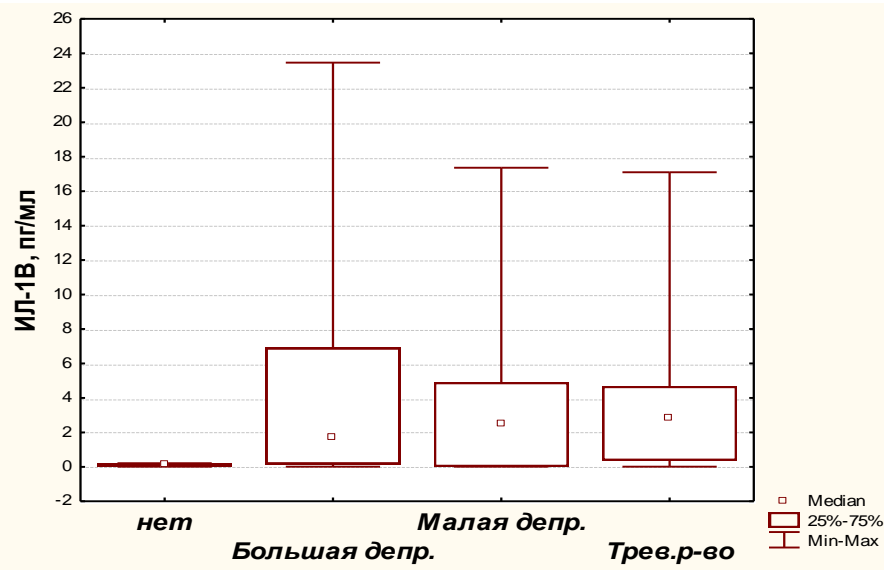
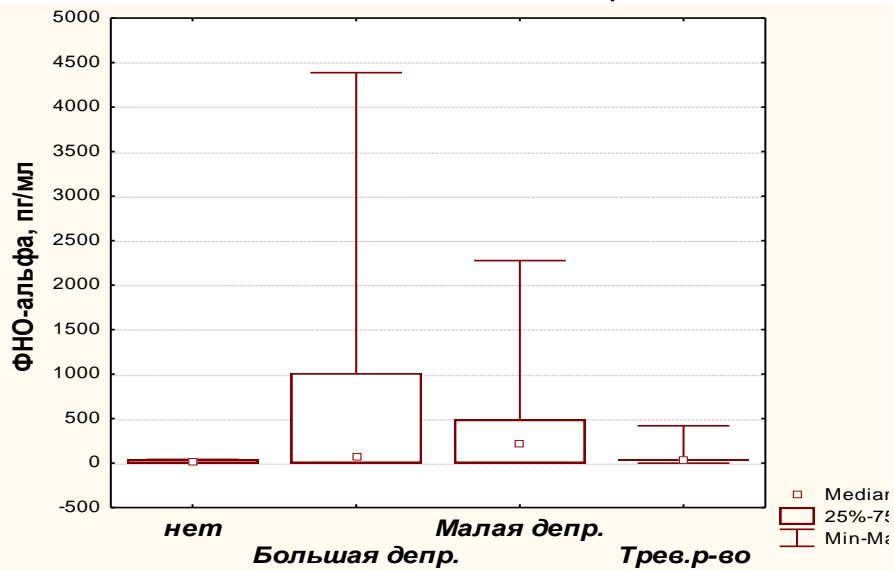
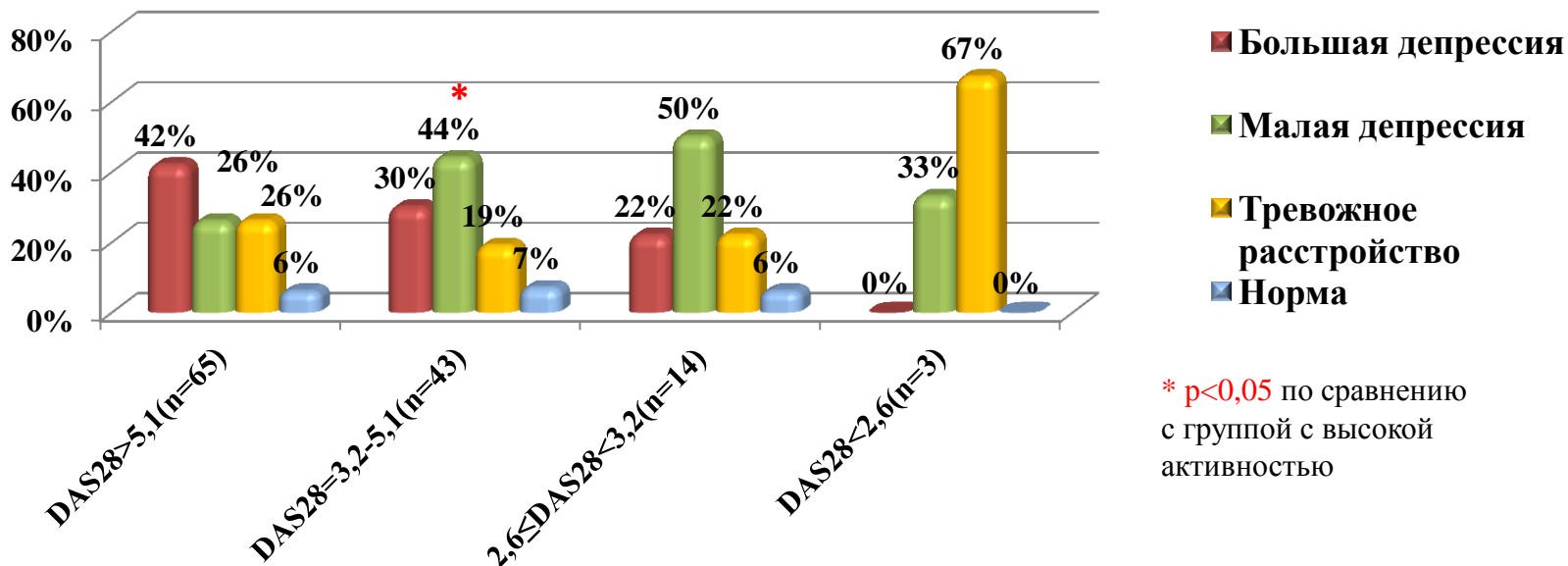


снижает приверженность к лечению и качество жизни



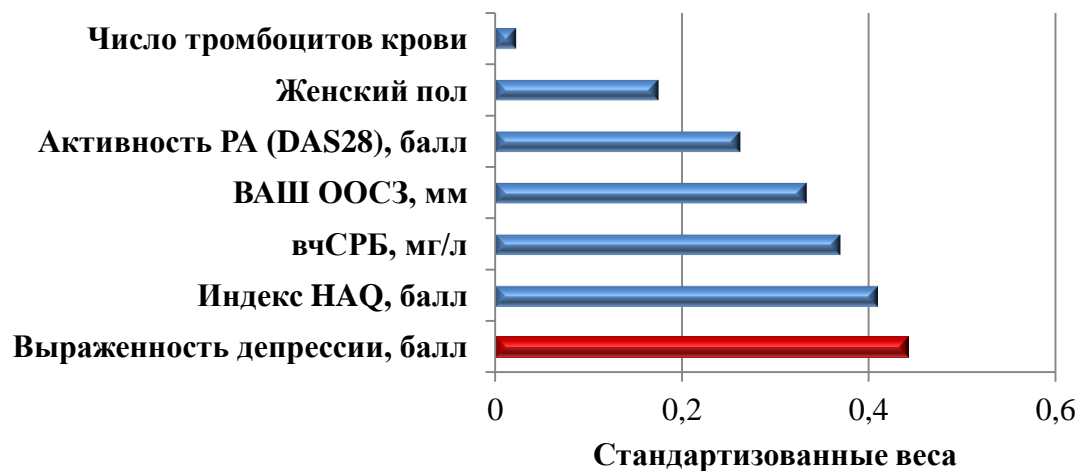
приводит к социальной изоляции и потере работы

Психические расстройства ассоциируются с воспалительной активностью при РА (n=125)



Депрессия усиливает боль при РА

Прогностическая многофакторная модель максимально выраженной боли при РА



Жалоба на боль – самая частая среди больных РА (100%) и СКВ (60%)

Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения (*International Association for Study of Pain, 1992*)

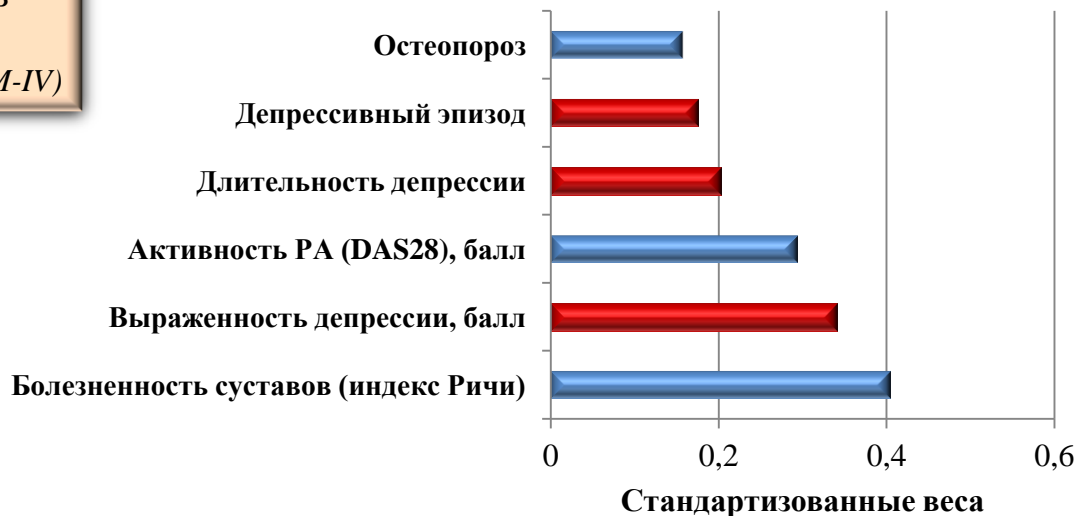
Депрессия и тревога усугубляют хроническую усталость при РА

«Усталость - стойкое ощущение потери сил, утраты энергии, утомления и изнеможения»

Krupp L.B., 1989

«Усталость или утрата энергии» - один из критериев большой депрессии и дистимии
(классификация психических расстройств DSM-IV)

Прогностическая многофакторная модель клинически значимой усталости при РА



Хроническая усталость -
вторая, по значимости, жалоба
больных РА (80%)

«Основная биологическая «причина» усталости – гиперпродукция провоспалительных цитокинов»

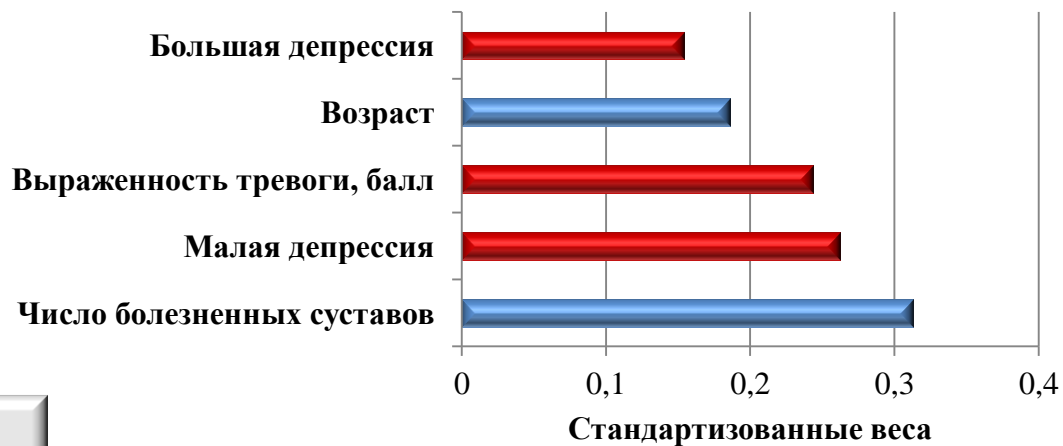
Norheim K.B., Jonsson G., Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. Rheumatology. - 2011. - Vol. 50. - N. 6. - P. 1009-1018.



Тревожно-депрессивные расстройства – основная причина нарушений сна при РА



Прогностическая многофакторная модель нарушений сна при РА



Инсомния (нарушение засыпания, поверхностный сон с пробуждениями, ранние пробуждения, отсутствие чувства отдыха после сна) выявлена у **72% больных РА**

В основе хронических нарушений сна - круглосуточная активация обоих главных компонентов системы стресса – ГГНС и симпатической нервной систем, сопровождающаяся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и нарушением обмена серотонина.

Wiebe S.T. et al. Nature and Science of Sleep. - 2012. - Vol. 4. - P. 63–71.

Депрессия способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний у больных РА



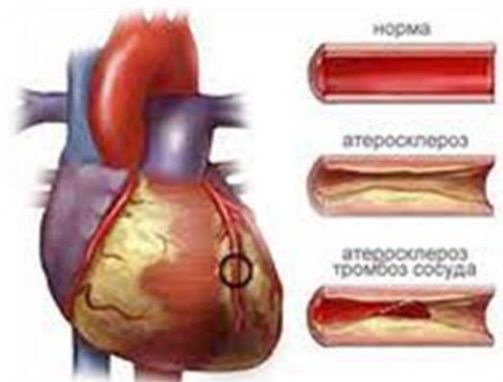
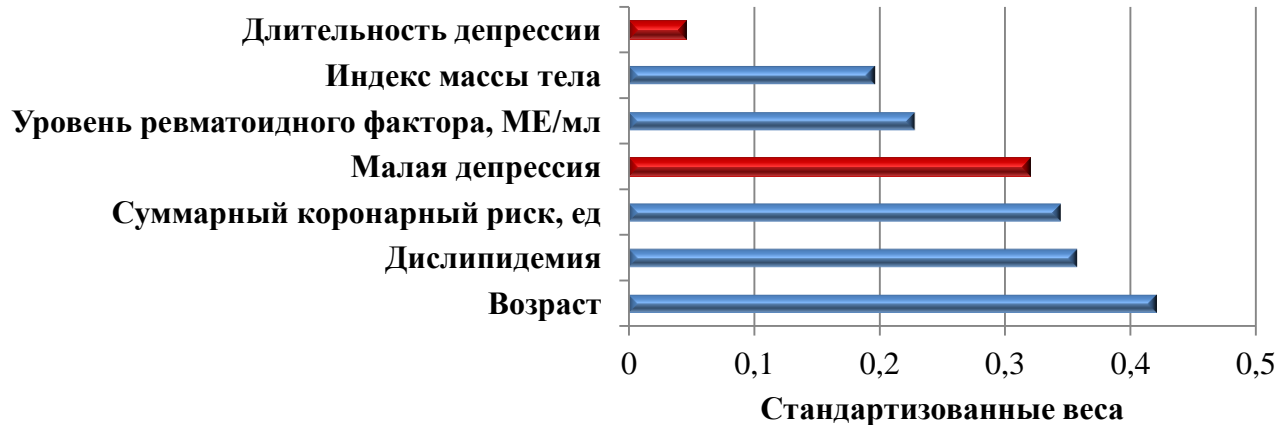
Частота тревожной депрессии у больных РА в зависимости от наличия стенокардии напряжения и атеросклероза



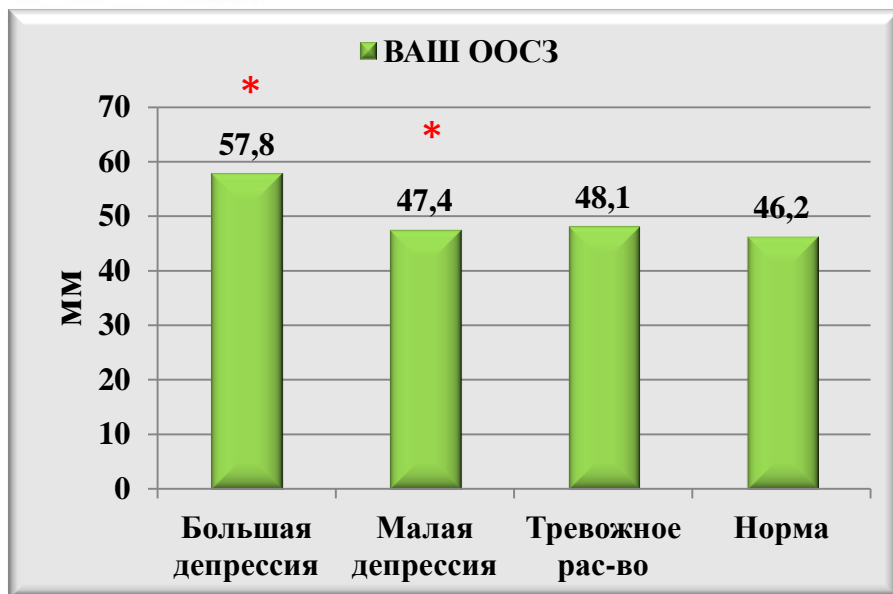
Частота сильного повседневного стресса у больных РА в зависимости от наличия стенокардии напряжения



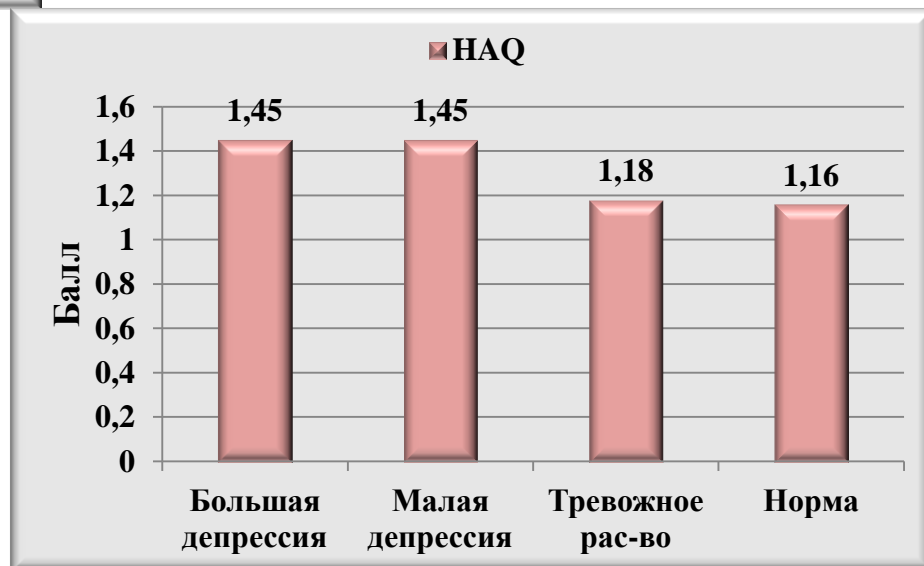
Прогностическая многофакторная модель атеросклероза сонных артерий у больных РА



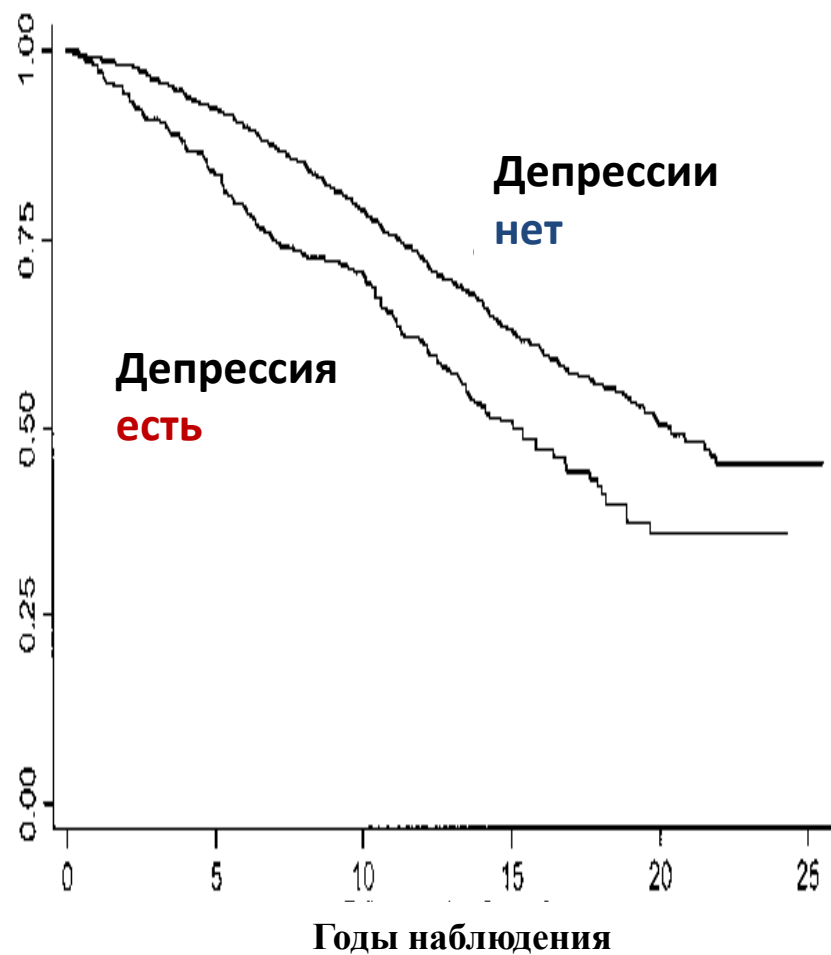
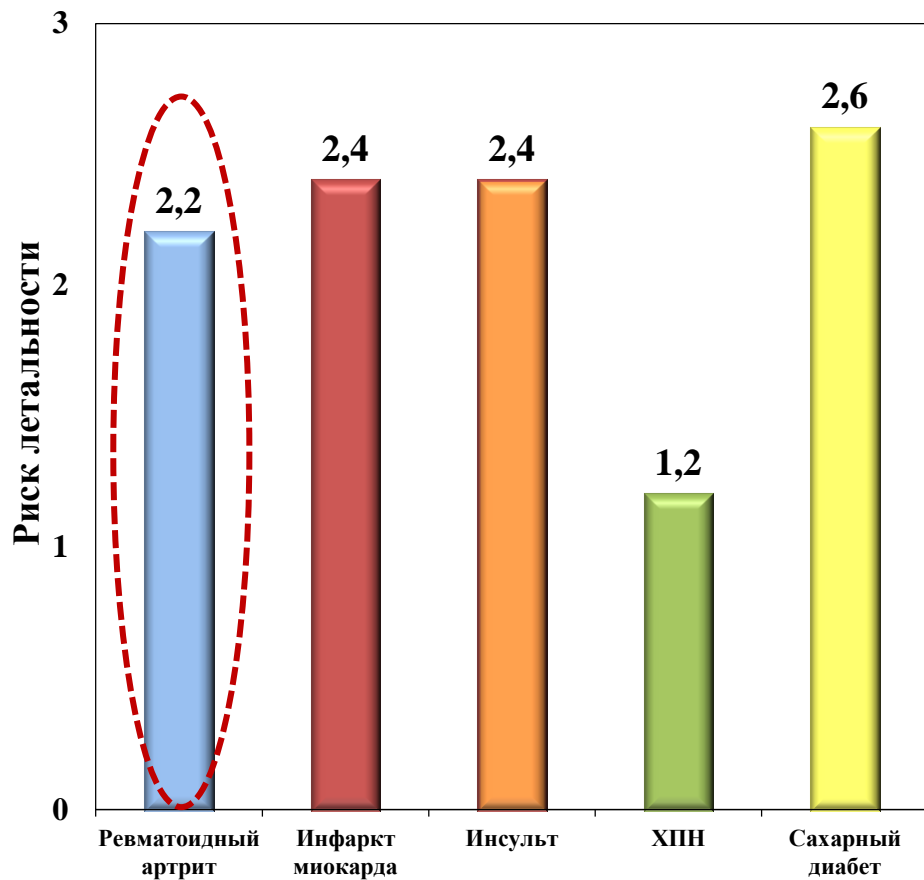
Тревожно-депрессивные расстройства снижают качество жизни больных РА



* $p < 0,05$ по сравнению с группой без психических расстройств



Коморбидная депрессия - независимый фактор риска смертности при РА



Влияние депрессии на эффективность терапии РА

(Rathbun A.M. et al. *Rheumatology* 2013; 52: 1785-94 систематический обзор)

Исследование число пациентов	Диагностика депрессии	Лечение РА	Показатели оценки эффективност и терапии РА	Статистический метод	Значи мость ассоци ации	Результат
Zautra A.J. at al., 2008 n=144	Критерии DSM-IV	Нефармакологическое	ВАШ боли ЧПС/ ЧБС ИЛ-6	Модель панельных данных со случайными эффектами (<i>random effects models</i>)	Нет Есть Есть	Предшествующая депрессия снижает эффективность терапии
Hider S.L., 2009 n=159	Шкала HADS	Ингибиторы ФНО- α	DAS28	Непараметрическая статистика	Есть	Персистирующая депрессия снижает эффективность терапии при 3-х месячном наблюдении
Kekow J., 2011 n=389	Шкала HADS	Метотрексат vs метотрексат + этанерцепт	DAS28 ACR 20, 50, 70 HAQ-DI ВАШ боли	Параметрическая статистика ANCOVA	Есть	Депрессия на момент включения в исследование снижает эффективность терапии при 2-х летнем наблюдении

Влияние депрессии на приверженность к лечению при РА

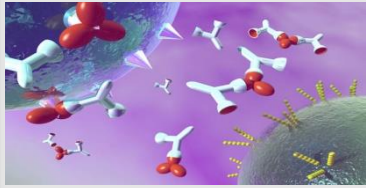
Исследование число пациентов	Диагностика депрессии	Критерии оценки	Статистический метод	Значимость ассоциации	Результат
Wong M. and Mulherin D., 2007, n=68	Шкала BDI	Любое прекращение терапии БПВП	Логистическая регрессия	Нет	Депрессия на момент включения в исследование не ассоциировалась с прекращением терапии БПВП
Mattey D.L., 2010, n=162	Шкала HADS	Любое прекращение терапии ингибиторами ФНО- α	Сох-регрессия	Есть	Депрессия на момент включения в исследование повышала риск прекращения терапии ингибиторами ФНО- α

Провоспалительные цитокины - уникальная мишень для терапии РА и РТДС

Эффективность генно-инженерных (ГИБП) и базисных (БПВП) препаратов в отношении симптомов депрессии по данным клинических исследований

Автор, исследование	Диагноз, число пациентов	ГИБП/ БПВП, дозы, длительность	Эффективность в отношении симптомов депрессии
Wolf F., 2004	РА, n=21016,	Ингибиторы ФНО-α в стандартном режиме	Умеренное снижение выраженности усталости, нет преимущества ГИБП перед БПВП
Moreland L.W., 2006	Ранний РА, n=304, длительный РА, n=131	Этанерцепт, 25 мг-2 р/нед vs метотрексат 20 мг/нед, для раннего РА Этанерцепт, 25 мг-2 р/нед vs плацебо для длительного РА, 48 недель	Значимое уменьшение выраженности усталости на фоне лечения этанерцептом при раннем РА (на 23-29%) и длительном РА (на 25-36%)
Van Hoogmoed D., 2010	РА, n=171	Стабильная терапия за 6 мес. до включения – ингибиторы ФНО-α (3-5 мг/кг), n=673 БПВП, n=104, 12 мес.	При включении выраженность усталости значимо больше в группе ингибиторов ФНО-α. ГИБП не оказывают лучшего эффекта в отношении снижения выраженности усталости по сравнению с БПВП, эффект этот слабый.
Chauffier K., 2012 (мета-анализ)	РА, n=3837	Ингибиторы ФНО-α, n=1227 Ритуксимаб, n=420 Абатацепт, n=258 Тоцилизумаб, n=205 Плацебо, n=1727	Слабое уменьшение выраженности усталости на фоне применения любых ГИБП и БПВП
Taylor-Gjevre R. M., 2011	РА, n=10	Ингибиторы ФНО-α (этанерцепт и адалимумаб) в стандартном режиме 2 месяца	Объективное (по данным полисомнографии) улучшение качества и количества сна.

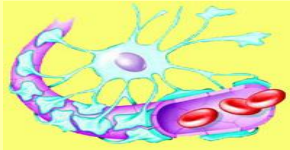
Снижая выраженность отдельных депрессивных симптомов, ГИБП не всегда эффективны в отношении большой депрессии



Wolf F., Michaud K. J Rheumatol. - 2004. - Vol. 31. - N. 11. - P. 2115-2120.

Возможные причины недостаточной эффективности ГИБП в отношении депрессии:

Большинство ГИБП не проникают через ГЭБ и оказывают антицитокиновый эффект лишь на периферии, в то время как синтез провоспалительных цитокинов в головном мозге в условиях хронического стресса продолжает поддерживать дисфункцию ГГНС.



Castanon N. et al. Brain, Behavior, and Immunity. - 2002. - Vol.16. - P. 569-574.

Janssen D.G.A. et al. Hum. Psychopharmacol Clin Exp. - 2010. - Vol. 25. - P. 201-215.

Успешная терапия антидепрессантами, в основном – селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, пациентов с депрессией *приводит к снижению уровня маркеров воспаления.*

Shapiro P.A. et al. Am Heart J. - 1999. - Vol. 137. - P. 1100-1106.

Miller A.H. et al. Biol Psychiatry. - 2009. - Vol. 65. - N. 9. - P. 732-741.

Отсутствие ответа на антидепрессанты ассоциируется со стойко высокими уровнями провоспалительных маркеров.

Vogelzangs N. et al. Transl Psychiatry. - 2012. - Vol. 2. - P. e79.

Принципы лечения тревожно-депрессивных расстройств при РА

- *Персонафицированное назначение антидепрессантов (при РТДС) и нейролептиков (при когнитивных нарушениях) на основе комплексной диагностики психического состояния (поддержано рекомендациями EULAR) в сочетании с психотерапией (поддержано национальными Британскими рекомендациями по выявлению и лечению депрессии у больных с хроническими заболеваниями, **уровень доказательности D**)*
- *Минимальные суточные дозы психотропных препаратов с учетом данных комплексной диагностики психического состояния и характера терапии РА:*
 - **Антидепрессанты** (*миансерин (7,5-30 мг/сут) – в тоскливом; сертралин (12,5-50 мг/сут) - в апатическом; amitриптилин (12-25 мг/сут) в тревожном диапазоне РТДС*)
 - **Нейролептики** (*при наличии нарушений логического мышления*)
 - **Анксиолитики** (*кратковременно до 3 нед, при наличии тревожных расстройств*)
- *Назначение психотропных препаратов пациентам с РА и контроль их эффективности должен осуществляться психиатром (поддержано национальными Британскими рекомендациями по выявлению и лечению депрессии у больных с хроническими заболеваниями, **уровень доказательности D**)*
- *Проведение регулярных еженедельных консультаций психиатра или врача-ревматолога, прошедшего специализированную подготовку по выявлению и лечению РТДС у больных РА на фоне терапии психотропными препаратами; при отсутствии возможности контроля психотропные препараты не назначают (поддержано национальными Британскими рекомендациями по выявлению и лечению депрессии у больных с хроническими заболеваниями, **уровень доказательности C**)*



Сочетание антидепрессантов со стандартной терапией и ГИБП в случае выявления РТДС при РА позволяет улучшить эффективность терапии

Из 118 пациентов РА с психическими расстройствами:

- **Получили терапию** психофармакологическими препаратами **52 (44%)**
- **Не получили** психофармакологические препараты из-за отказа или невозможности динамического наблюдения **39 (33%)**

Психофармакотерапия назначалась в *минимальных* суточных дозах с учетом данных комплексной диагностики психического состояния и характера терапии РА:

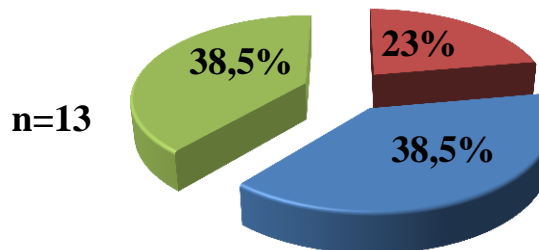
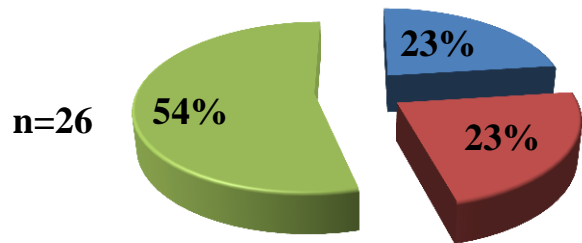
▪ **Антидепрессанты** (*миансерин* (7,5-30 мг/сут) – в тоскливом; *сертралин* (12,5-50 мг/сут) - в апатическом; *амитриптилин* (12-25 мг/сут) в тревожном диапазоне тревожно-депрессивных расстройств

▪ **Нейролептики** (*при наличии нарушений логического мышления*)

▪ **Анксиолитики** (*кратковременно до 3 нед, при наличии тревожных расстройств*)

Эффективность терапии РА по критериям EULAR (по DAS28) через год и три года наблюдения в зависимости от терапии психических расстройств

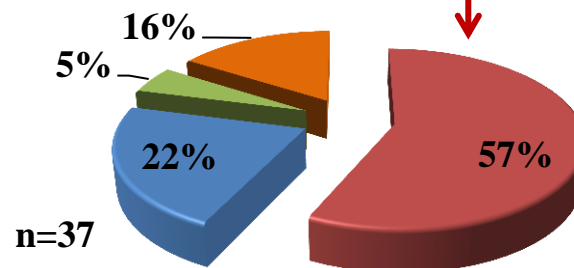
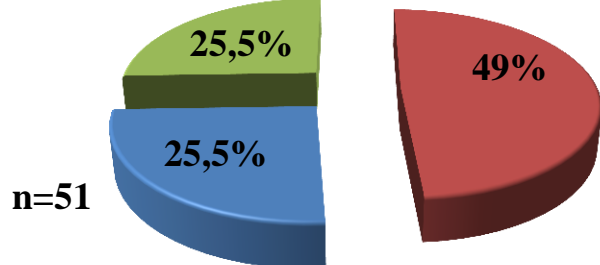
Стандартная терапия РА



ОР=2,12,
95% ДИ=0,73-6,16,
p=0,024

Стандартная терапия РА + психофармакотерапия

ОР=2,45,
95% ДИ=0,57-10,4,
p=0,036

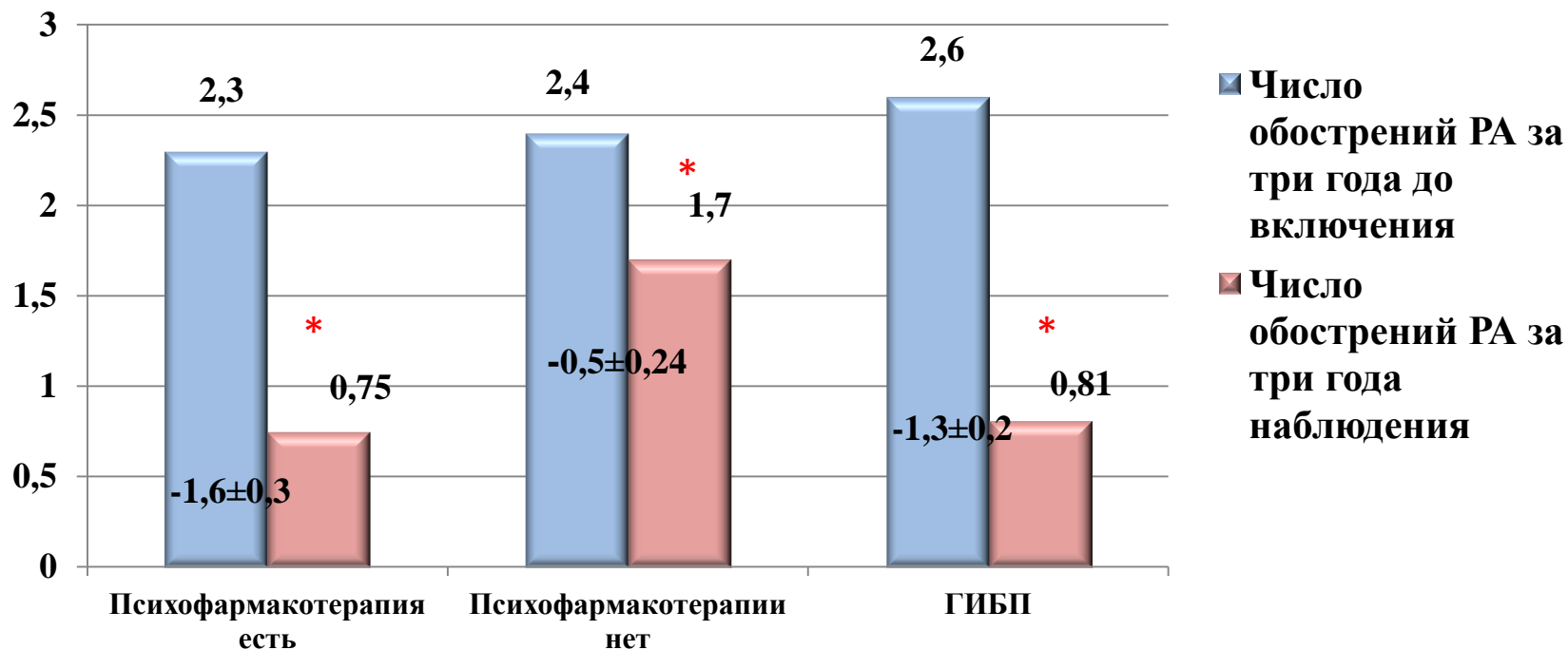


- Хороший эффект
- Умеренный эффект
- Нет эффекта
- Ремиссия

Через год

Через три года

Динамика числа обострений РА в зависимости от терапии психических расстройств за три года наблюдения



* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

Многофакторная модель прогнозирования эффективности терапии РА

Коэффициенты прогноза эффективности терапии РА

Прогностическая модель	Не стандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты
	B	Std. Error	Beta
(Constant)	0,649	0,314	
Рентгенологическая стадия	-0,110	0,072	-0,206
Длительность РА, мес.	-0,001	0,001	-0,243
Психофармакотерапия	0,153	0,079	0,218
ГИБП	0,234	0,129	0,207
Пол	-0,270	0,147	-0,173
Возраст, годы	0,008	0,004	0,198
Внесуставные проявления РА	-0,117	0,091	-0,123

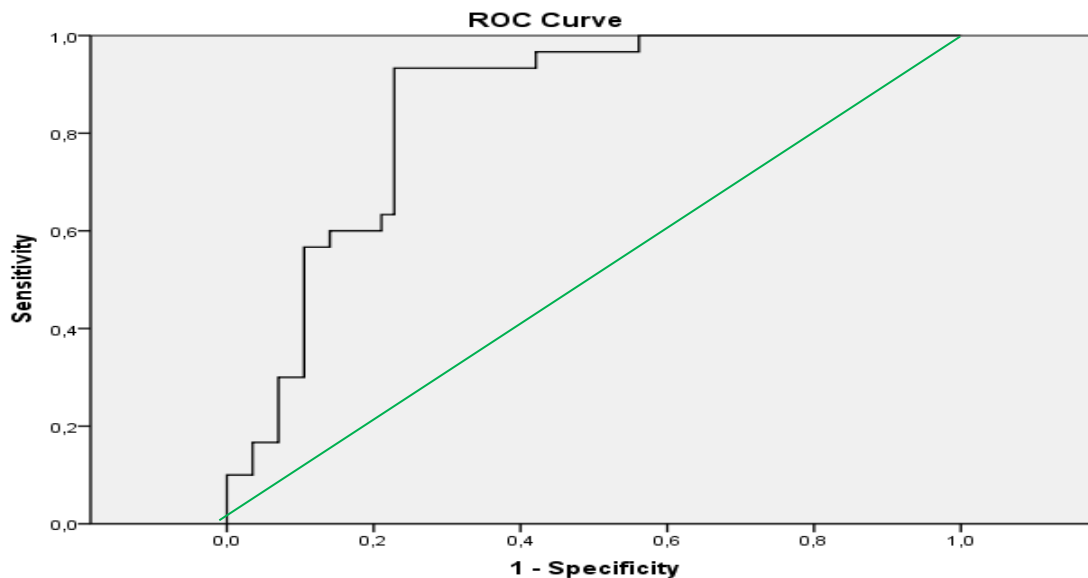
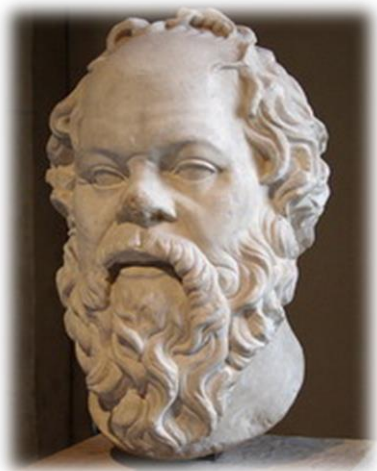


Рис. ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза эффективности терапии РА (площадь под кривой равна 0,847).



*«Нельзя лечить тело, не леча души»
Сократ*

Спасибо за внимание!