

ДЕПРЕССИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Д. Аддингтон

Кафедра психиатрии Университета Калгари, Канада

Значимость депрессии при шизофрении

Выявление депрессии при шизофрении важно по ряду причин. Во-первых, потому, что она представляет собой существенное дополнительное бремя для пациента. Во-вторых, она связана с рядом других негативных исходов, включая суициды и суицидальные попытки (1). Бремя депрессии в общей популяции является общепризнанным, но ее легче недооценить в популяции больных шизофренией. Вместе с тем, депрессия при шизофрении оказывается статистически значимым симптоматическим коррелятом качества жизни в этой популяции (27). Доказательность связи между депрессией и исходом наиболее сильна в отношении суицидальных попыток и завершенных суицидов. В сравнении с общей популяцией, риск суицида в течение жизни при шизофрении в 20 раз выше (30). Частота предшествующей депрессии в группе пациентов с шизофренией, совершивших завершённый суицид, выше по сравнению с контрольной группой живых пациентов (32) и выше при завершённых суицидах по сравнению с совершившими суицидальные попытки (13). Пациенты с попытками суицида в анамнезе обнаруживают более выраженную степень депрессии, чем пациенты без таких попыток (1).

Несколько исследований показали взаимосвязь между наличием депрессии и повторным обострением. Подвыборка пациентов в одном из катамнестических исследований первого эпизода наблюдалась в течение семи лет. Депрессия в начале наблюдения оказалась единственным симптоматическим предиктором времени, предшествующего регоспитализации (14). Однако, эти данные не были устойчивыми (25). Депрессия, развивающаяся после острого психотического эпизода, оказалась также предиктором повторного обострения (22, 28), и депрессивные симптомы были ретроспективно оценены как предикторы наступающего обострения (19).

На распознавание, оценку и лечение депрессии при шизофрении повлиял ряд факторов. Депрессия была признана симптомом шизофрении еще со времен Крепелина (26), однако разделение больших психозов на категории когнитивных и аффективных психозов поставило статус расстройств настроения при шизофрении в двусмысленную ситуацию. Ка-

тегория шизоаффективного расстройства является попыткой разрешить дилемму сосуществования психотических симптомов с расстройствами настроения (12). К сожалению, соответствующие критерии этого расстройства остались неопределенными. Неспецифичность депрессивных симптомов при постановке диагноза была освещена при изучении первых психотических эпизодов у больных из очерченной территории обслуживания. Исследователи обнаружили, что степень выраженности депрессии была сходна в трех группах пациентов: с аффективными психозами, шизофренией и неуточненными психозами (11).

Одним из подходов к установлению распространенности депрессии при шизофрении является эпидемиологическое исследование. Одно такое исследование показало, что тогда как в общей популяции распространенность депрессии в течение всей жизни составляла 7,3%, в популяции больных шизофренией она достигала 54% (10). Отсюда выведено соотношение риска депрессии в течение жизни у больных шизофренией в сравнении с общей популяцией 15,9. Обзор исследований по распространенности депрессии в данный момент времени предполагает, что в среднем она составляет 25% (33). Однако эта цифра может вводить в заблуждение, поскольку распространенность депрессии в данный момент времени варьирует в соответствии со стадией заболевания. Исследования начала шизофрении, предпринятые Всемирной Организацией Здравоохранения, показали, что депрессия была первым признаком неблагополучия, отмеченным семьями больных шизофренией (20). Тщательные ретроспективные исследования показали, что это симптом продрома у более половины пациентов перед первой манифестацией заболевания (16). Распространенность депрессии в данный момент времени выше в период обострения, чем в период ремиссии (22), в одном из исследований – почти вдвое (11, 21). Распространенность депрессии в данный момент времени проще интерпретировать при наличии точного определения того, что является случаем депрессии. Другой путь изучения диапазона и степени выраженности депрессии состоит в сравнении групп с использованием шкал измерения

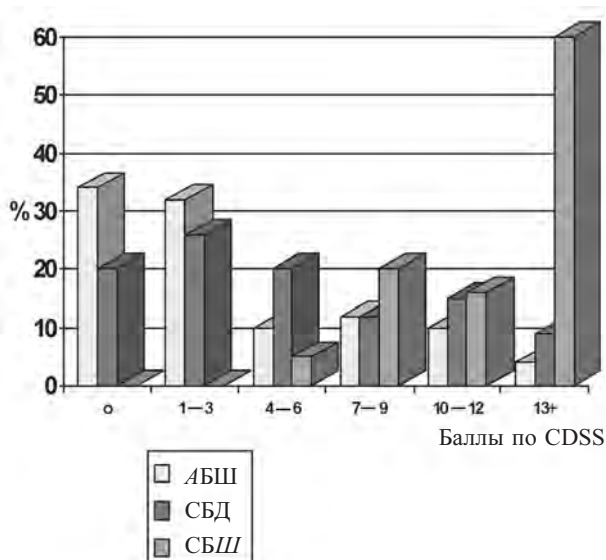


Рис. 1. Выраженность депрессии в трех группах: АБШ – амбулаторные больные шизофренией, СБШ – стационарные больные шизофренией, СБД – стационарные больные депрессией

депрессии. Результаты для трех групп пациентов представлены на рис. 1.

Рис. 1 показывает частоту различной выраженности депрессии в трех группах больных: 100 стабильных амбулаторных пациентов с шизофренией (АБШ), 50 стационарных больных с обострением шизофрении (СБШ) и группа больных, госпитализированных в остром состоянии с первичным диагнозом депрессии (СБД). Депрессия оценивалась одним и тем же структурированным интервью по Шкале депрессии при шизофрении Калгари – Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS).

Распознавание и измерение депрессии при шизофрении

Оценка депрессии при шизофрении была затруднена из-за ряда методологических аспектов. Эти аспекты относятся как к категориальным, так и к последовательным измерениям депрессии. Система DSM IV включает следующее замечание о диагностических критериях большого депрессивного эпизода: «Не включаются симптомы, которые явно связаны с соматическим заболеванием, или неконгруэнтными настроению бредом или галлюцинациями» (7). Это замечание теоретически препятствует диагнозу большого депрессивного эпизода при наличии шизофрении. Оно также дает неясные указания в отношении интерпретации индивидуальных симптомов. Например, если пациент, находящийся в ремиссии шизофрении, в течение длительного времени жаловался на утрату интересов, недостаток энергии и плохую концентрацию внимания, теперь начал обнаруживать два дополнительных симптома – депрессию и чувство малоценности. У пациента имеется пять симптомов, требующихся для постановки диагноза большого депрессивного эпизода. В диагностическом руководстве не

содержится, помимо общего замечания о критериях исключения, как поступать с этим пациентом. Этот аспект важен как для клиницистов, так и для исследователей, для отбора пациентов с целью определенных терапевтических стратегий, таких как лечение антидепрессантами. Клиницист может принять практическое решение с учетом дифференциально-диагностической схемы, которая приводится ниже.

Использование последовательных измерений депрессии осложняется также взаимным перекрытием негативных и депрессивных симптомов. Ранее наиболее широко применяемым инструментом измерения депрессии при шизофрении была Шкала депрессии Гамильтона – Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Однако, автор шкалы ясно указывал, что шкала должна быть использована только для популяции пациентов с большим депрессивным эпизодом (17, 18). Ряд исследований выявили психометрические проблемы этого инструмента при шизофрении. Например, исследование четырех групп больных, в которых все отвечали критериям большого депрессивного эпизода, обнаружило, что в группе шизофрении большая депрессия количественно отличалась от группы с основным диагнозом депрессии (9). Два исследования, в которых изучались факторы HDRS в выборке больных шизофренией, показали наличие значимых совпадений между факторами HDRS и негативным синдромом (5, 15). Позднее в клинических исследованиях шизофрении использовалась Шкала депрессии Монтгомери-Асберга – Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (29, 35). Как и HDRS, MADRS была разработана для больных с основным диагнозом депрессии. Шкала включает 10 пунктов, из которых три (медлительность, неспособность чувствовать и наблюдаемая печаль) обнаружили умеренные корреляции с негативным синдромом (23). Хотя в том же исследовании выявлена только небольшая корреляция между общим баллом по MADRS и баллом по шкале негативных симптомов, о степени выраженности депрессии не сообщается, что затрудняет оценку значимости выявленной низкой корреляции.

Позднее была разработана шкала, специально предназначенная для оценки депрессии при шизофрении. Это Шкала депрессии при шизофрении Калгари – Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (2). Разработка шкалы происходила в несколько этапов. Первые пункты были выбраны с помощью факторного анализа из комплекса симптомов, взятых из Обследования настоящего состояния (Present State Examination) и из HDRS. Первоначально был выбран комплекс из 11 симптомов со значимой корреляцией. В последующем было составлено полуструктурированное интервью с баллами для рейтинга симптомов. Затем надежность и валидность шкалы были оценены в новой выборке амбулаторных и стационарных пациентов с шизофренией. Полученная в результате шкала из 9 пунк-

Таблица 1

Таблица 2

Ключевые скрининговые вопросы для распознавания депрессии при шизофрении

Симптом	Вопрос
Депрессия	Как бы вы описали свое настроение в последние две недели?
Чувство безнадежности	Каким Вы видите свое будущее? Казалась ли Вам жизнь безнадежной?
Суицид	Чувствовали ли Вы, что жить не стоит? Думали ли Вы когда-нибудь о том, чтобы со всем этим покончить?

тов обнаружила высокую внутреннюю надежность и высокую надежность при использовании разными рейтерами. Внешняя валидность была подтверждена значимыми корреляциями с другими измерениями депрессии. В третьем исследовании изучалось соотношение с негативными симптомами и чувствительность и специфичность при оценке наличия большого депрессивного расстройства. Факторный анализ подтвердил, что модель, предполагающая специфичность депрессивных, негативных и экстрапирамидных симптомов, была высоко статистически значимой. В сравнении с HDRS, CDSS показала стабильную факторную структуру как при обострении, так и в ремиссии, в сочетании с хорошей дифференциацией между негативными и депрессивными симптомами.

CDSS переведена на 22 языка и доступна на сайте <http://www.ucalgary.ca/cdss/>. Английская версия была валидизирована в ряде других центров, а переводы также прошли независимую валидизацию. Шкала была рекомендована как золотой стандарт для оценки депрессии при шизофрении (12).

Большинство клиницистов до сих пор не используют шкалы в клинической практике, хотя их использование постоянно расширяется. К счастью, опрос опытных клиницистов показал, что они точно определяли три ключевых симптома, которые позволяли им выявлять и оценивать тяжесть депрессии при шизофрении (34). Каждый из этих трех симптомов (подавленное настроение, чувство безнадежности и суицидальные мысли) является пунктом CDSS (табл. 1).

Лечение депрессии при шизофрении

S.G.Siris (34) недавно опубликовал основанный на последних данных обзор методов лечения депрессии при шизофрении. Рекомендации опираются на подход к дифференциальному диагнозу депрессии, ранее сформулированный S.J.Bartels и R.E.Drake (8). Эти авторы классифицировали депрессию на три категории: первая – органическая, или вторичная по отношению к экстрапирамидным побочным эффектам; вторая – связанная с острым психозом; третья – депрессия в стабильной или ремиссионной фазе. Последняя может быть классифицирована на продромальную, острые пробле-

Подтипы депрессии при шизофрении

Этиология	Подтипы	Лечение
Органическая	Экстрапирамидные побочные эффекты	Антипсихотик второго поколения Уменьшение дозы Антихолинергические препараты
	Болезни зависимости	Интегрированные наркологические и психиатрические службы
	Другие органические причины	Лечение основного расстройства
Острый психоз	Повторное обострение	Антипсихотики второго поколения
	Терапевтическая резистентность	Клозапин
Стабильная фаза	Продром повторного обострения	Увеличение дозы антипсихотика или уменьшение стресса
	Острая дисфория	Поддержка и психотерапия
	Постпсихотическая депрессия	Антидепрессант или когнитивная терапия
	Хроническая деморализация	Поддержка, тренинг навыков или когнитивная терапия

мы приспособления, вторичный депрессивный синдром и хроническую деморализацию.

Этот подход имеет большие теоретические преимущества, хотя и мало подтвержден рекомендациями, основанными на доказательствах, с поддержкой рандомизированных клинических исследований. Этот подход имеет также то преимущество, что требует от клинициста проводить подробное собеседование и оценку состояния. Важно помнить о двух аспектах. Хотя пациенты без депрессии могут иметь более высокую среднюю степень выраженности негативных симптомов, чем депрессивные пациенты, эти два синдрома не являются взаимоисключающими (4). Во-вторых, больные шизофренией являются достаточно надежными источниками информации о степени выраженности своей депрессии. Шкалы, основанные на самоотчете больных, и шкалы, заполняемые исследователем, имеют высокую корреляцию (3).

Лечение депрессии при шизофрении следует дифференциальному диагнозу, что обсуждалось выше. Лечение экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков должно опираться на профилактику как на первую стратегию. Это проще осуществить при терапии антипсихотиками второго поколения. Уменьшение дозы предпочтительно по сравнению с назначением антихолинергических препаратов, которые сами обладают побочным действием, включающим когнитивные нарушения.



Рис. 2. Эффективная антипсихотическая теория



Рис. 3. Теория антидепрессивного действия антипсихотика

Коморбидное злоупотребление психоактивными веществами также является фактором риска возникновения депрессии. Наиболее распространено злоупотребление алкоголем. Несмотря на трудности лечения коморбидных болезней зависимости, рекомендуется интегративный подход к терапии обоих расстройств.

При лечении повторных обострений основной терапией служат антипсихотические препараты. Предполагается, что антипсихотики второго поколения имеют преимущество перед препаратами первого поколения. Наиболее сильная доказательная база существует в отношении использования клозапина при резистентной к терапии шизофрении. Имеется ряд путей, как антипсихотики второго поколения могут повлиять на выраженность депрессии. Эти возможности представлены на рис. 2. С другой стороны, антипсихотики второго поколения могут оказывать прямой антидепрессивный эффект, как отражено на рис. 3.

Для лечения продрома повторного обострения рекомендуются две возможные стратегии, ни одна из которых не подкреплена сильной доказательной базой. Рекомендуются как уменьшение стресса, так и увеличение дозы антипсихотической терапии. Как и любые другие люди, больные шизофренией могут испытывать острые дисфорические реакции. При этом следует, во-первых, убедиться, что пациент находится в безопасном окружении, и во-вторых, предоставить ему личностную и профессиональную поддержку.

Постпсихотическая депрессия в общем виде описывается как развитие большого депрессивного эпизода во время фазы стабильной ремиссии. Есть

некоторые данные в поддержку дополнительного использования антидепрессантов. Эта стратегия поддерживается в Канадском руководстве клинической практики при лечении шизофрении (6) и в руководстве Американской психиатрической ассоциации (7). Несмотря на эту поддержку, убедительные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования остаются малочисленными, и ни одно из них не касается ингибиторов обратного захвата серотонина. Однако, недавнее активное контролируемое исследование показало эквивалентность сертралина и имипрамина (24). Данные о том, что какой-либо из этих препаратов эффективнее, чем плацебо, недостаточны. Было показано, что при непсихотической депрессии эффективна когнитивная терапия, которая также помогает в лечении резидуальных продуктивных симптомов (31). Небезосновательно ожидать, что она может быть полезной при пост-психотической депрессии, но данных за это недостаточно, и ресурсы для такого лечения не всегда доступны.

При хронической деморализации можно помочь рядом вмешательств, включая позитивное и поддерживающее окружение в клинике. Более специфичные вмешательства включают программы тренинга социальных навыков и программы поддержки трудоустройства.

Распознавание и лечение депрессии при шизофрении являются важным компонентом терапии шизофрении. Оно может существенно повлиять на качество жизни больных и должно быть частью всеобъемлющего плана по уменьшению уровня суицидов и попыток суицидов в этой популяции высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Addington D., Addington J. Attempted suicide and depression in schizophrenia // Acta Psychiatr. Scand. – 1992. – Vol. 85. – P. 288–291.
2. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale // Schizophrenia Res. – 1992. – Vol. 6. – P. 201–208.

3. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Rating depression in schizophrenia. A comparison of a self report and an observer report scale. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale // J. Nerv. Ment. Dis. – 1993. – Vol. 181. – P. 561–565.
4. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale. A structured interview guide for the Hamilton

- Depression Rating Scale // *Schizophrenia Res.* – 1994. – Vol. 11. – P. 239–244.
5. Addington D., Addington J., Atkinson M. A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale // *Schizophrenia Res.* – 1996. – Vol. 19. – P. 205–212.
 6. Addington D., Bassett A., Cook P. et al. Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia // *Can. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43, Suppl. 2. – P. 25S–39S.
 7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Fourth Edition.* – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
 8. Bartels S.J., Drake R.E. Depressive symptoms in schizophrenia: comprehensive differential diagnosis // *Compr. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 29. – P. 467–483.
 9. Becker R.E., Singh M.M., Meisner N., Shillcutt S. Clinical significance, evaluation and management of secondary depression in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 1985. – Vol. 46. – P. 26–32.
 10. Bland R.C., Newman S.C., Orn N.H. Schizophrenia: life time comorbidity in a community sample // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1987. – Vol. 75. – P. 383–391.
 11. Bromet E.J., Schwartz J.E., Fennig S. et al. The epidemiology of psychosis: the Suffolk County Mental Health Project // *Schizophrenia Bull.* – 1992. – Vol. 18, N 2. – P. 243–255.
 12. Collaborative working group on clinical trial evaluations. Atypical antipsychotics for treatment of depression in schizophrenia and affective disorders // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, Suppl. 12. – P. 41–45.
 13. Drake R.E., Cotton P.G. Depression, hopelessness and suicide in chronic schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1986. – Vol. 148. – P. 554–559.
 14. Geddes J.R., Mercer G., Frith C.D. et al. Prediction of outcome following a first episode of schizophrenia. A follow-up study of Northwick Park first episode study subjects // *Br. J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 165. – P. 664–668.
 15. Goldman R.S., Tandon R., Liberzon I., Greden J.F. Measurement of depression and negative symptoms in schizophrenia // *Psychopathology.* – 1992. – Vol. 25. – P. 49–56.
 16. Hafner H., Löffler W., Maurer K. et al. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 100, N 2. – P. 105–118.
 17. Hamilton M. A rating scale for depression. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
 18. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale // *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* – 1967. – Vol. 6. – P. 278–296.
 19. Herz M.I., Melville C. Relapse in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1980. – Vol. 137, N 7. – P. 801–805.
 20. Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G. et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization Ten Country Study, 1 [1]. – Cambridge: Cambridge University Press, Psychological Medicine Monograph, 1992. – P. 1–95.
 21. Johnson D.A.W. Studies of depressive symptoms in schizophrenia I. The prevalence of depression and its possible causes // *Br. J. Psychiatry.* – 1981. – Vol. 139. – P. 89–101.
 22. Johnson D.A.W. The significance of depression in the prediction of relapse in chronic schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 152. – P. 320–323.
 23. Kibel D.A., Laffont I., Liddle P.F. The composition of the negative syndrome of chronic schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 162. – P. 744–750.
 24. Kirli S., Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia // *Schizophrenia Res.* – 1998. – Vol. 33. – P. 103–111.
 25. Koren A.R., Siris S.G., Chakos M. et al. Depression in first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150, N 11. – P. 1643–1648.
 26. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia.* – Huntington, New York: Robert E. Krieger Publishing Company, 1971.
 27. Lehman A.F. A quality of life interview for the chronically mentally ill // *Evaluation and Program Planning.* – 1988. – Vol. 11, N 5. – P. 51–62.
 28. Mandel M.R., Severe J.B., Schooler N.R. et al. Development and prediction of post psychotic depression in neuroleptic treated schizophrenics // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1982. – Vol. 39. – P. 197–203.
 29. Montgomery S., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry.* – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.
 30. Newman S.C., Bland R.C. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study // *Can. J. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 36. – P. 239–245.
 31. Norman R.M., Townsend L.A. Cognitive-behavioural therapy for psychosis: a status report // *Can. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 44. – P. 245–252.
 32. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1982. – Vol. 141. – P. 171–177.
 33. Siris S.G. Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: implications for DSM-IV // *Schizophrenia Bull.* – 1991. – Vol. 17. – P. 75–98.
 34. Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of «atypical» antipsychotic agents // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1379–1389.
 35. Tollefson G.D., Sanger T., Lu Y.T.M.E. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 55. – P. 250–258.

DEPRESSION IN SCHIZOPHRENIA

D. Addington

Depression in schizophrenia is important both because of its negative impact on patient outcome and quality of life and because of the association with suicide and attempted suicide. The severity and prevalence of depression varies according to the stage of the illness. It is important to recognize that depression is one of the most common of prodromal symptoms. Levels of depression tend to be highest in the acute phase and are more persistent following the first episode. Recognition and measurement of depression is challenging because of the overlap with negative symptoms, but depression can be distinguished from negative symptoms by the clinician, either by using key questions or by the use

of specific rating scales. Treatment is best determined after consideration of a differential diagnosis. As with the treatment of other comorbid syndromes there is limited evidence from randomized controlled studies. Treatment options for a post psychotic depression include the standard treatments for depression such as antidepressants and perhaps cognitive therapy. There is some evidence to suggest that second generation antipsychotic medication may have a better impact on depression when compared with traditional ones. Recognition and treatment of depression is an important part of any strategy to reduce suicide and attempted suicide in this high-risk population.